(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 443 983 B1

(12) EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
28.02.1996 Patentblatt 1996/09

(21) Anmeldenummer: **91810098.3**

(22) Anmeldetag: **12.02.1991**

(51) Int. Cl.[6]: **C07D 257/04**, C07C 233/47, C07C 231/00, C07D 233/64, A61K 31/41, A61K 31/195

(54) Acylverbindungen

Acyl compounds

Composés acylés

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(30) Priorität: **19.02.1990 CH 518/90**
05.07.1990 CH 2234/90

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.08.1991 Patentblatt 1991/35

(73) Patentinhaber: **CIBA-GEIGY AG**
CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder:
- **Bühlmayer, Peter, Dr.**
  CH-4144 Arlesheim (CH)
- **Ostermayer, Franz, Dr.**
  CH-4125 Riehen (CH)
- **Schmidlin, Tibur, Dr.**
  CH-4056 Basel (CH)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 148 752
EP-A- 0 253 310

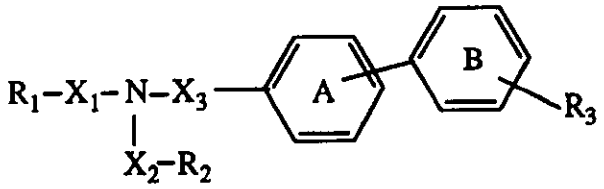
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 443 983 B1

Printed by Rank Xerox (UK) Business Services
2.9.9/3.4

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



(I),

worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl- oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder -O-C(=O)- steht, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_3-C_7-Cycloalkenyl, Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen, C_2-C_{10}-Alkyliden oder C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden zusätzlich durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, und wobei C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; und wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; wobei mit "nieder" bezeichnete Reste und Gruppen bis
und mit 7 Kohlenstoffatome enthalten; in freier Form oder in Salzform, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen,

die Verwendung dieser Verbindungen und pharmazeutische Präparate, enthaltend eine solche Verbindung I in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes.

Die Verbindungen I können als, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, Salze vorliegen. Weisen die Verbindungen I z. B. mindestens ein basisches Zentrum auf, können sie Säureadditionssalze bilden. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten C_1-C_4-Alkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Phthal- oder Terephthalsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, z.B. Ascorbin-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein- oder Zitronensäure, wie Aminosäuren, z.B. Asparagin- oder Glutaminsäure, oder wie Benzoesäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten C_1-C_4-Alkan- oder Arylsulfonsäuren, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Entsprechende Säureadditionssalze können auch mit einem gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen basischen Zentrum gebildet werden. Ferner können die Verbindungen I mit mindestens einer aciden Gruppe (beispielsweise COOH oder 5-Tetrazolyl) Salze mit Basen bilden. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise Metallsalze, wie Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, oder Salze mit Ammoniak oder einem organischen Amin, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, einem Mono-, Di- oder Triniederalkylamin, z. B. Ethyl-, tert.-Butyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Triethyl-, Tributyl- oder Dimethylpropyl-amin, oder einem Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkylamin, z.B. Mono-, Di- oder Triethanolamin. Weiterhin können entsprechende innere Salze gebildet werden. Umfasst sind ferner für pharmazeutische Verwendungen nicht geeignete Salze, die beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien Verbindungen I oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen eingesetzt werden.

Überbrückendes C_2-C_6-Alkylen ist insbesondere C_4-C_5-Alkylen.

Ein 5- oder 6-gliedriger und monocyclischer aromatischer Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Stickstoff-, Sauerstoff- bzw. Schwefelatome, vorzugsweise ein, zwei, drei oder vier Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, aufweist, ist z.B. ein 5-gliedriger monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa- oder monothia-cyclischer Arylrest, wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl und Thienyl, während als entsprechender 6-gliedriger Rest insbesondere Pyridyl in Frage kommt. Entsprechende aromatische Reste sind gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert, beispielsweise durch gleiche oder verschiedene Reste, z.B. ausgewählt aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O-unterbrochen sind, sowie gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen.

Als Beispiele für entsprechend verestertes Carboxy seien Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy- und Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl genannt.

Als Beispiele für entsprechend substituierte Aminogruppen in substituiertem Carbamoyl seien Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Phenylniederalkyl-, Phenylniederalkenyl-, Phenylniederalkinyl-, Diniederalkyl-, N-Niederalkyl-N-phenylniederalkyl- und Diphenylniederalkylamino sowie Chinol-1-yl, Isochinol-2-yl, Niederalkylen- und Niederalkylenoxyniederalkylen-amino genannt.

Ein entsprechender aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch -O- unterbrochen ist, bedeutet insbesondere Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl.

Vor- und nachstehend sind ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Substituenten in erster Linie nicht über das C-Atom, von dem eine Mehrfachbindung ausgeht, mit einem aromatischen Rest verknüpft.

(Hetero-)Aromatische Reste sind insbesondere, sofern nicht abweichend definiert, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, insbesondere z.B. durch einen Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind.

Die Ringe A und B stellen in erster Linie ein 4-Biphenylyl-, ferner 2- oder 3- Biphenylylringsystem dar, wobei der Rest R_3 vorzugsweise in ortho-Position des Ringes B lokalisiert ist Entsprechend sind die Ringe A und B gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert, beispielsweise durch gleiche oder verschiedene Reste z.B. ausgewählt aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, folgende Bedeutungen:

Der Ausdruck "Nieder" bedeutet, dass entsprechende Gruppen und Verbindungen jeweils insbesondere bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome enthalten.

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst ferner Iod.

Alkanoyl ist beispielsweise Niederalkanoyl und bedeutet insbesondere C_2-C_7-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl. Bevorzugt ist C_2-C_5-Alkanoyl.

Halogenalkylsulfamoyl bedeutet insbesondere Halogen-C_1-C_7-alkansulfamoyl und ist z.B. Trifluormethan-, Difluormethan-,1,1,2-Trifluorethan- oder Heptafluorpropansulfamoyl. Bevorzugt ist Halogen-C_1-C_4-alkansulfamoyl.

Niederalkyl bedeutet insbesondere C_1-C_7-Alkyl, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, und umfasst ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste. Bevorzugt ist C_1-C_4-Alkyl.

Niederalkenyl bedeutet insbesondere C_3-C_7-Alkenyl und ist z.B. 2-Propenyl oder 1-, 2-oder 3-Butenyl. Bevorzugt ist C_3-C_5-Alkenyl.

Niederalkinyl ist insbesondere C_3-C_7-Alkinyl und bedeutet vorzugsweise Propargyl.

Halogenniederalkyl bedeutet insbesondere Halogen-C_1-C_4-alkyl, wie Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlor-ethyl oder Chlormethyl.

Halogenniederalkenyl bedeutet insbesondere Halogen-C_3-C_5-alkenyl, wie 3-Chlorallyl.

Halogenniederalkinyl ist insbesondere Halogen-C_3-C_5-alkinyl, wie 3-Chlorpropargyl.

Hydroxyniederalkyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, wie Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 3-Hydroxypropyl.

Hydroxyniederalkenyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C_3-C_5-alkenyl, wie 3-Hydroxyallyl.

Hydroxyniederalkinyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C_3-C_5-alkinyl, wie 3-Hydroxypropargyl.

Cycloalkyl ist insbesondere C_3-C_7-Cycloalkyl und bedeutet z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Bevorzugt ist Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Cycloalkenyl ist insbesondere C_3-C_7-Cycloalkenyl und bedeutet vorzugsweise Cyclopent-2-, -3-enyl, Cyclohex-2- und -3-en-yl.

Phenylniederalkyl ist insbesondere Phenyl-C_1-C_4-alkyl und bedeutet vorzugsweise Benzyl, 1-und 2-Phenethyl, während Phenylniederalkenyl und Phenylniederalkinyl insbesondere Phenyl-C_3-C_5-alkenyl und -alkinyl bedeuten, insbesondere 3-Phenylallyl und 3-Phenylpropargyl.

Pyrrolyl ist z.B. 2- oder 3-Pyrrolyl. Pyrazolyl ist 3- oder 4-Pyrazolyl. Imidazolyl ist 2- oder 4-Imidazolyl. Triazolyl ist z.B. 1,3,5-1H-Triazol-2-yl oder 1,3,4-Triazol-2-yl. Tetrazolyl ist z.B. 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl, Furyl ist 2- oder 3-Furyl und Thienyl ist 2- oder 3-Thienyl, während als Pyridyl 2-, 3- und 4-Pyridyl in Frage kommt.

Alkylen bedeutet insbesondere C_1-C_{10}-Alkylen oder Niederalkylen, wie C_1-C_7-Alkylen, und ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet insbesondere Methylen, Ethylen, Propylen und Butylen sowie 1,2-Propylen, 2-Methyl-1,3-propylen und 2,2-Dimethyl-1,3-propylen. Bevorzugt ist C_1-C_5-Alkylen.

Alkyliden bedeutet insbesondere C_2-C_{10}-Alkyliden, wie Ethyliden, 1,1-oder 2,2-Propyliden, ferner 1,1- oder 2,2-Butyliden oder 1,1-, 2,2- oder 3,3-Pentyliden. Bevorzugt ist C_2-C_5-Alkyliden.

Cycloalkylen ist insbesondere C_3-C_7-Cycloalkylen und bedeutet z.B. 1,2-Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutylen, 1,2-, 1,3-Cyclopentylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen und 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen. Bevorzugt ist 1,3-Cyclopentylen und 1,4-Cyclohexylen.

Niederalkoxy bedeutet insbesondere C_1-C_7-Alkoxy und ist z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy und umfasst ferner entsprechende Pentyloxy-, Hexyloxy- und Heptyloxyreste. Bevorzugt ist C_1-C_4-Alkoxy.

Niederalkoxyniederalkyl bedeutet insbesondere C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-alkyl, wie 2-Methoxy-ethyl, 2-Ethoxy-ethyl, 2-n-Propyloxy-ethyl oder Ethoxymethyl.

Niederalkoxyniederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C_1-C_5-Alkoxy-C_3-C_5-alkenyl bzw. -alkinyl.

Niederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere C_2-C_8-Alkoxycarbonyl und ist z.B. Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy- oder Pivaloyloxy-carbonyl. Bevorzugt ist C_2-C_5-Alkoxycarbonyl.

Phenylniederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere Phenyl-C_1-C_4-alkoxy-carbonyl und ist z.B. Benzyloxy-, 1- oder 2-Phenylethoxy-, 3-Phenylpropyloxy- oder 4-Phenylbutyloxy-carbonyl. Bevorzugt ist Benzyloxycarbonyl.

Niederalkenyloxycarbonyl bedeutet insbesondere C_3-C_5-Alkenyloxy-carbonyl, vorzugsweise Allyloxycarbonyl, während Niederalkinyloxycarbonyl insbesondere C_3-C_5-Alkinyloxy-carbonyl, wie Propargyloxycarbonyl, bedeutet.

Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, vorzugsweise Ethoxy-ethoxycarbonyl, Methoxyethoxycarbonyl und Isopropyloxy-ethoxycarbonyl.

Niederalkylenoxyniederalkylen bedeutet insbesondere C_1-C_4-Alkylenoxy-C_2-C_4-alkylen, vorzugsweise Ethylenoxyethylen.

Niederalkylamino bedeutet insbesondere C_1-C_7-Alkylamino und ist z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- und Isopropylamino. Bevorzugt ist C_1-C_4-Alkylamino.

Niederalkenylamino bedeutet vorzugsweise C_3-C_5-Alkylamino, wie Allyl-und Methallylamino.

Niederalkinylamino bedeutet vorzugsweise C_3-C_5-Alkinylamino, wie Propargylamino.

Phenylniederalkylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C_1-C_4-alkylamino, insbesondere Benzyl-, 1- und 2-Phenylethylamino.

Phenylniederalkenylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C_3-C_5-alkenyl-amino, insbesondere 3-Phenylallylamino und 3-Phenylmethallylamino.

Phenylniederalkenylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C_3-C_5-alkinylamino, insbesondere 3-Phenylpropargylamino.

Diniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-C_1-C_4-alkylamino, wie Dimethyl-, Diethyl-, Di-n-propyl-, Methyl-propyl-, Methyl-ethyl-, Methyl-butyl-amino und Dibutylamino.

N-Niederalkyl-N-phenylniederalkylamino bedeutet insbesondere N-C_1-C_4-Alkyl-N-phenyl-C_1-C_4-alkylamino, vorzugsweise Methyl-benzyl-amino und Ethyl-benzyl-amino.

Diphenylniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-phenyl-C_1-C_4-alkyl-amino, vorzugsweise Dibenzylamino.

Niederalkylenamino bedeutet insbesondere C_2-C_6-Alkylenamino, vorzugsweise Pyrrolidin-1-yl oder Piperidin-1-yl.

Niederalkylenoxyniederalkylenamino bedeutet insbesondere C_2-C_3-Alkylenoxy-C_2-C_3-alkylenamino, insbesondere Morpholino.

Niederalkanoylamino bedeutet insbesondere C_1-C_5-Alkanoylamino, wie Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Pivaloylamino. Bevorzugt ist C_2-C_5-Alkanoylamino.

Phenylniederalkanoylamino bedeutet insbesondere Phenyl-C_2-C_5-alkanoylamino, wie Phenylacetyl- oder Phenylpropionylamino.

Niederalkansulfonylamino bedeutet insbesondere C_1-C_7-Alkansulfonylamino, wie Methan-, Ethan-, Propan- oder Butansulfonylamino. Bevorzugt ist C_1-C_4-Alkansulfonylamino.

Niederalkenyloxy bedeutet insbesondere C_3-C_7-Alkenyloxy und ist z.B. Allyloxy oder But-2-en- oder But-3-enyloxy. Bevorzugt ist C_3-C_5-Alkenyloxy.

Phenylniederalkoxy bedeutet insbesondere Phenyl-C_1-C_4-alkoxy, wie Benzyloxy, 1-oder 2-Phenylethoxy, 3-Phenylpropyloxy oder 4-Phenylbutyloxy.

Niederalkenyloxyniederalkyl bedeutet insbesondere C_3-C_5-Alkenyloxy-C_1-C_4-alkyl, wie 2-Allyloxyethyl, und Niederalkenyloxyniederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C_3-C_5-Alkenyloxy-C_3-C_5-alkenyl bzw. -alkinyl.

Ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Verbindungen I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z. B. ausgeprägte Angiotensin-II-antagonisierende Eigenschaften aufweisen.

Bekanntlich hat Angiotensin-II starke vasokonstriktorische Eigenschaften und stimuliert ausserdem die Aldosteronsekretion und bewirkt somit eine deutliche Natrium/Wasser-Retention. Die Folge der Angiotensin-II-Aktivität manifestiert sich unter anderem in einer Erhöhung des Blutdrucks. Die Bedeutung von Angiotensin-II-Antagonisten besteht darin, durch kompetitive Hemmung der Bindung von Angiotensin-II an die Rezeptoren die durch Angiotensin-II bewirkten vasokonstriktorischen und die Aldosteronsekretion-stimulierenden Effekte zu unterdrücken.

Die Angiotensin-II-antagonisierenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze können im Angiotensin-II-Bindungstest erfasst werden. Dabei werden glatte Muskelzellen der Ratte aus homogenisierter Rattenaorta verwendet. Das feste Zentrifugat wird in 50 mM Tris-Puffer (pH 7,4) unter Einsatz von Peptidaseinhibitoren suspendiert. Die Proben werden 60 Minuten bei 25°C mit ^{125}I-Angiotensin-II (0,175 nM) und einer variierenden Konzentration an Angiotensin-II oder an Testsubstanz inkubiert. Die Inkubation wird dann durch Zugabe von mit eiskaltem Phosphat gepuffertem Kochsalz beendet und es wird durch Whatman GF/F Filter filtriert. Die Filter werden mit einem Gamma-Zähler gezählt. Aus der Dosis-Wirkungs-Kurve werden die IC_{50}-Werte bestimmt. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeurisch verwendbaren Salze werden IC_{50}-Werte ab etwa 10 nM ermittelt.

Zur Bestimmung der Angiotensin-II induzierten Vasokonstriktion können Untersuchungen an dem isolierten Kaninchen-Aortaring herangezogen werden. Hierzu werden von jeder Brust Aortaringe präpariert und zwischen 2 parallelen Klammern bei einer anfänglich bestehenden Spannung von 2 g fixiert. Anschliessend werden die Ringe bei 37°C in 20 ml eines Gewebebades getaucht und mit einem Gemisch aus 95 % O_2 und 5 % CO_2 begast. Die isometrischen Reaktionen werden gemessen. In 20-minütigen Intervallen werden die Ringe abwechselnd mit 10 nM Angiotensin-II (Hypertensin-CIBA) und 5 nM Noradrenalinchlorid stimuliert. Anschliessend werden die Ringe mit ausgewählten Konzentrationen der Testsubstanzen vor der Behandlung mit den Agonisten inkubiert. Die Daten werden mit einem Buxco Digitalcomputer analysiert. Die Konzentrationen, die eine 50%-ige Hemmung der Anfangskontrollwerte bewirken, werden als IC_{50}-Werte angegeben. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden IC_{50}-Werte ab etwa 5 nM bestimmt.

Dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze durch Angiotensin-II induzierten Bluthochdruck reduzieren können, kann im Testmodell der normotensiven, narkotisierten Ratte verifiziert werden. Nach Kalibration der Präparationen mit jeweils 0,9 % NaCl (1 ml/kg i.v.), Noradrenalin (1 µg/kg i.v.) bzw. Angiotensin-II (0,3 µg/kg i.v.) werden steigende Dosen (3-6) der Testsubstanz durch Bolusinjektion intravenös injiziert, worauf nach jeder Dosis in 5 Minuten-Intervallen Angiotensin-II bzw. Noradrenalin appliziert wird. Der Blutdruck wird direkt in der Halsschlagader gemessen und mit einem on-line Datenerfassungssystem aufgezeichnet (Buxco). Die Spezifität des Angio-

tensin-II-Antagonismus wird angezeigt durch die selektive Hemmung des von Angiotensin-II, nicht aber des durch Noradrenalin hervorgerufenen Druckeffektes. In diesem Testmodell zeigen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze ab einer Dosis von etwa 0,3 mg/kg i.v. einen hemmenden Effekt.

Auch im Testmodell der renalen hypertensiven Ratte kann die antihypertensive Aktivität der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze manifestiert werden. Bei männlichen Ratten wird durch Verengung einer renalen Arterie gemäss der Goldblatt-Methode Bluthochdruck erzeugt. Den Ratten werden mittels einer Magensonde Dosen der Testsubstanz verabreicht. Kontrolltiere erhalten ein äquivalentes Volumen an Lösungsmittel. Blutdruck und Herzschlag werden indirekt an wachen Tieren nach der Schwanzklemm-Methode von Gerold et al. [Helv. Physiol. Acta 24 (1966), 58] vor Verabreichung der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels sowie während des Verlaufs der Experimente in Intervallen gemessen. Der ausgeprägte antihypertensive Effekt kann ab einer Dosis von etwa 30 mg/kg p.o. nachgewiesen werden.

Dementsprechend können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z.B. als Wirkstoffe in Antihypertensiva verwendet werden, welche z.B. zur Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Ein Erfindungsgegenstand ist somit die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln und zur therapeutischen Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz. Bei der Herstellung der Arzneimittel ist auch die gewerbsmässige Herrichtung der Wirksubstanzen eingeschlossen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden oder C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden zusätzlich durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, und wobei C_3-C_7-Cycloalkylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxynieder-alkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 $-CH_2-$ bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; und wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 $-CH_2-$ bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen,

Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X_2 Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; und die Variablen X_1, R_1, R_2, R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3-bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl.

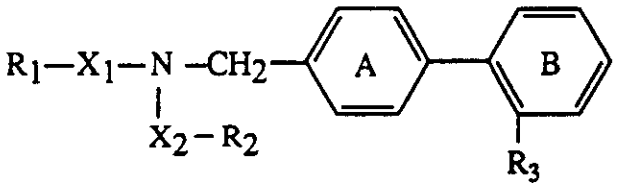
Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3-bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono-oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen-oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und die Variablen X_1, R_1, R_2, R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Variablen R_1, X_1, R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X_3-CH_2- bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3-bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X_1, X_3, R_1, R_2, R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel

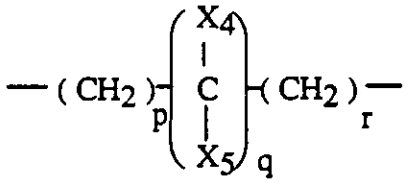


(Ia)

und ihre Salze, worin die Variablen R_1, X_1, X_2, R_2 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3-bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2-C_6-Alkylen, insbesondere C_4-C_5-Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, und die Variablen R_1, X_1, R_2 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin X_2 für die Gruppe der Formel



(Ib)

steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1, X_1 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen, insbesondere C_4-C_5-Alkylen, stehen, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen, insbesondere C_5-C_6-Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1, X_1 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, insbesondere C_3-C_5-Alkyl, oder Niederalkenyl, insbesondere C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C_1-C_4-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, bedeutet oder X_4 und X_5 gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen, wie C_4-C_5-Alkylen, bedeuten, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen, wie C_5-C_6-Cycloalkylen,wie 1,4-Cyclohexylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1-C_4-Alkoxy-C_2-C_5-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, insbesondere C_3-C_5-Alkyl, oder Niederalkenyl, insbesondere C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C_1-C_4-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl,wie C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1-C_4-Alkoxy-C_2-C_5-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, insbesondere C_3-C_5-Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, insbesondere C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 1-8 und q sowie r für 0 stehen; R_2 Hydroxy, Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C_1-C_4-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C_1-C_4-alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C_1-C_4-Alkansulfonylamino, bedeutet; R_3 Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl oder in zweiter Linie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, wie Hydroxymethyl, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, wie Cyclohexylmethyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl, wie Benzyl, oder Imidazolyl-C_1-C_4-alkyl, wie Imidazol-4-yl-methyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, wie Benzyloxycarbonyl, bedeutet; R_3 Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl oder in zweiter Linie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, wie Hydroxymethyl, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, wie Cyclohexylmethyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl, wie Benzyl, oder Imidazolyl-C_1-C_4-alkyl, wie Imidazol-4-yl-methyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, wie Benzyloxycarbonyl, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere 2, stehen, oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, bedeutet; R_2 Carboxy, C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, bedeutet oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy, C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

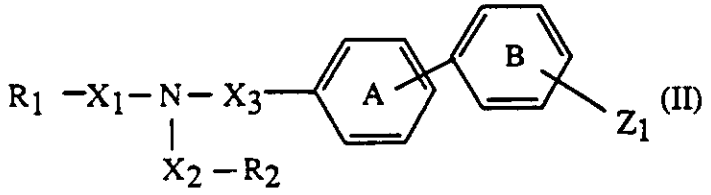
Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p 0 oder 1 und r für 0 und q für 1 stehen; X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy, C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen aufgeführten neuen Verbindungen sowie die dort beschriebenen Herstellungsweisen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze erfolgt in an sich bekannter Weise und ist z.B. dadurch gekennzeichnet, dass man

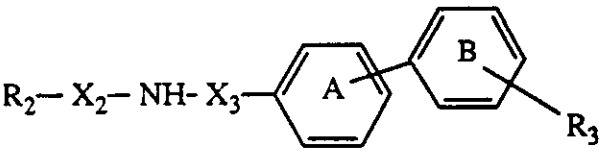
a) in einer Verbindung der Formel



(II)

oder einem Salz davon, worin Z_1 einen in R_3 überführbaren Rest bedeutet, Z_1 in R_3 überführt oder

b) eine Verbindung der Formel R_1-X_1OH (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



(IIIb)

oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

Salze von Ausgangsmaterialien, die mindestens ein basisches Zentrum aufweisen, beispielsweise der Formel IIIb, sind entsprechende Säureadditionssalze, während Salze von Ausgangsstoffen, die eine acide Gruppe aufweisen, beispielsweise der Formel (IIIa), als Salze mit Basen vorliegen, jeweils wie in Zusammenhang mit entsprechenden Salzen der Formel I vorstehend aufgeführt.

In die Variable R_3 überführbare Reste Z_1 stellen beispielsweise Cyano, Mercapto, Halogen, die Gruppe $-N_2^+ A^-$, in der A^- ein von einer Säure abgeleitetes Anion bedeutet, Amino sowie von COOH, SO_3H, PO_3H_2 oder PO_2H_2 verschiedene funktionell abgewandelte Formen sowie N-geschütztes 5-Tetrazolyl.

Reaktionsfähige Derivate von Verbindungen der Formel IIIa sind beispielsweise davon abgeleitete aktivierte Ester oder reaktionsfähige Anhydride, ferner reaktionsfähige cyclische Amide.

Die vor- und nachstehend in den Varianten beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z.B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem

Temperaturbereich von etwa -80°C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa -10° bis etwa +200°C, und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäss, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Verfahrensvariante a):

In 5-Tetrazolyl R_3 überführbare Reste Z_1 sind beispielsweise Cyano oder geschütztes 5-Tetrazolyl.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, geht man beispielsweise von Ausgangsmaterial der Formel II aus, worin Z_1 Cyano bedeutet, und setzt dieses mit einem Azid, wie HN_3 oder insbesondere einem Salz, wie Alkalimetallsalz, davon oder mit einem Organozinnazid, wie Tri(nieder)alkyl- oder Triarylzinnazid, um. Bevorzugte Azide sind beispielsweise Natrium- und Kaliumazid sowie Tri-C_1-C_4-alkyl-, z.B. Triethyl- oder Tributylzinnazid, und Triphenylzinnazid. Bevorzugt wird die Tetrazol-5-yl-Bildung mit solchen Verbindungen der Formel II durchgeführt, worin R_2 von Carboxy verschieden ist.

Als Schutzgruppen von geschütztem 5-Tetrazolyl kommen die üblicherweise in der Tetrazolchemie verwendeten Schutzgruppen in Frage, insbesondere Triphenylmethyl, gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituiertes Benzyl, wie 4-Nitrobenzyl, Niederalkoxymethyl, wie Methoxy- und Ethoxymethyl, Niederalkylthiomethyl, wie Methylthiomethyl, Silyl, wie Triniederalkylsilyl,z.B. Dimethyl-tert-butyl- und Triisopropyl-silyl, sowie 2-Cyanoethyl, ferner Niederalkoxyniederalkoxymethyl, wie 2-Methoxyethoxymethyl, Benzyloxymethyl sowie Phenacyl.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt in Anlehnung an bekannte Methoden, beispielsweise wie in J. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1980) beschrieben. So wird z.B. die Triphenylmethylgruppe üblicherweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Säure, oder Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, 4-Nitrobenzyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, Methoxy- oder Ethoxymethyl z.B. durch Behandeln mit einem Triniederalkyl-, wie Triethyl-oder Tributyl-zinn-bromid, Methylthiomethyl z.B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure, Silyreste z.B. durch Behandeln mit Fluoriden, wie Tetraniederalkylammoniumfluoriden, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, oder Alkalimetallfluoriden, z.B. Natriumfluorid, oder 2-Cyanoethyl z.B. durch Hydrolyse, beispielsweise mit Natronlauge, 2-Methoxyethoxymethyl z.B. durch Hydrolyse, z.B. mit Salzsäure, Benzyloxymethyl und Phenacyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators abgespalten.

Ein in R_3= SO_3H überführbarer Rest ist beispielsweise die Mercaptogruppe. Eine solche Gruppe aufweisende Ausgangsverbindungen der Formel II werden beispielsweise durch an sich bekannte Oxidationsverfahren zu solchen Verbindungen der Formel I oxidiert, worin R_3 SO_3H ist. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig- bzw. Perbenzoesäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetalloxide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa +100°C, durchgeführt.

Unter einer in R_3 = PO_3H_2 überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Gruppe N_2^+ A^- zu verstehen, wobei A^- für ein Anion einer Säure, wie Mineralsäure, steht. Derartige Diazoniumverbindungen werden beispielsweise in an sich bekannter Weise mit einem P(III)-Halogenid, wie PCl_3 oder PBr_3, umgesetzt und hydrolytisch aufgearbeitet, wobei solche Verbindungen der Formel I erhältlich sind, worin R_3 PO_3H_2 ist.

Als in Halogenalkylsulphamoyl R_3 überführbarer Rest Z_1 kommt beispielsweise primäres Amino in Frage.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 Halogenalkylsulphamoyl bedeutet, setzt man beispielsweise entsprechende Aniline mit einer üblicherweise reaktionsfähig veresterten Halogenalkylsulfonsäure um, wobei gegebenenfalls in Gegenwart einer Base gearbeitet wird. Als bevorzugte reaktionsfähig veresterte Halogensulfonsäure kommt das entsprechende Halogenid, wie Chlorid oder Bromid, in Frage.

Ein in R_3 = COOH überführbarer Rest Z_1 steht beispielsweise für funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Cyano, verestertes oder amidiertes Carboxy, Hydroxymethyl oder Formyl.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy. Ein aliphatischer Alkohol ist beispielsweise ein Niederalkanol, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sec- oder tert.-Butanol, während als cycloaliphatischer Alkohol beispielsweise ein 3- bis 8-gliedriges Cycloalkanol, wie Cyclopentanol, -hexanol oder -heptanol, in Frage kommt. Ein aromatischer Alkohol ist beispielsweise ein Phenol oder heterocyclischer Alkohol, welche jeweils gegebenenfalls substituiert sein können, insbesondere Hydroxypyridin, z.B. 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridin. Carboxy kann ebenfalls mit einem silyliertem Alkohol verestert sein und bedeutet insbesondere Tri-(C_1-C_4-)-alkylsilyl-(C_1-C_4-)alkoxy-carbonyl, insbesondere Trimethylsilylethoxycarbonyl.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, durch Hydroxy, Amino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl monosubstituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxo- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl. Als Beispiele sind Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl-, N,N-Diethyl- oder N,N-Dipropylcarbamoyl, Pyrrolidino- oder Piperidinocarbonyl, Morpholino-, Piperazino- bzw. 4-Methylpiperazino- sowie Thiomorpholinocarbonyl, Anilinocarbonyl oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilinocarbonyl zu nennen.

Bevorzugtes funktionell abgewandeltes Carboxy ist beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Tri-(C_1-C_4-)-alkylsilyl-(C_1-C_4-)alkoxy-carbonyl, insbesondere Trimethylsilylethoxycarbonyl, oder Cyano. Verbindungen der Formel I, worin R_3 Carboxy ist, können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel II, worin Z_1 funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Base, im Falle von entsprechenden Tri-(C-C-)alkylsilyl-(C-C-)alkoxy-carbonylderivaten z.B. durch Behandeln mit einem Ammoniumfluorid, wie Tetraniederalkylammonium-, z.B. Tetra-n-butyl-ammonium-fluorid, oder im Falle von Benzyloxycarbonylderivaten durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, bzw. ausgehend von solchen Verbindungen der Formel II, worin Z_1 Hydroxymethyl oder Formyl bedeutet, unter Verwendung üblicher Oxidationsmittel, durch Oxidation hergestellt werden.

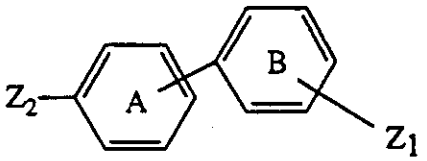
Die Oxidation erfolgt beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einer Niederalkancarbonsäure z.B. Essigsäure, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem heterocyclischen Aromaten, z.B. Pyridin, oder Wasser oder einem Gemisch davon, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. von etwa 0° bis etwa 150°C. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise oxidierende Übergangsmetallverbindungen, insbesondere solche mit Elementen der I., VI., oder VIII. Nebengruppe, in Frage. Als Beispiele seien genannt: Silberverbindungen, wie Silbernitrat, -oxid oder -picolinat, Chromverbindungen, wie Chromtrioxid oder Kaliumdichromat, Manganverbindungen, wie Kaliumpermanganat, Tetrabutylammonium- oder Benzyl(triethyl)ammoniumpermanganat. Weitere Oxidationsmittel sind beispielsweise geeignete Verbindungen mit Elementen der 4. Hauptgruppe, wie Bleidioxid, oder Halogen-Sauerstoff-Verbindungen, wie Natriumiodat oder Kaliumperiodat.

So wird beispielsweise Hydroxymethyl und Formyl zu Carboxy R_3 oxidiert.

Vorzugsweise eignet sich diese Variante zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, worin die Variablen Bedeutungen haben, die von ungesättigten Resten verschieden sind.

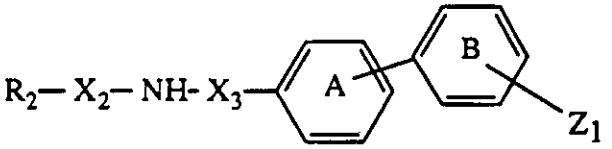
Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethylide, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamide, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide, sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielhaft seien Natriumhydroxid, -hydrid, -amid, Natriummethylat, -ethylat, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethylid, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyldiisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxid, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0] undec-7-en (DBU) genannt.

Das Ausgangsmaterial der Formel II ist beispielsweise zugänglich, indem man eine Verbindung der Formel R_2-X_2-NH_2 (IIa) mit einer Verbindung der Formel



(IIb),

worin Z_2 für -X_3-Z_4 und Z_4 für reaktionsfähiges verestertes Hydroxy steht, beispielsweise in Gegenwart einer Base, umsetzt und die so erhältliche Verbindung der Formel



(IIc)

im nächsten Reaktionsschritt mit einer Verbindung der Formel IIIa, z.B. analog Variante b), umsetzt.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy Z_4 ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfony-

loxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes C_1-C_7-Alkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, C_5-C_7-Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch C_1-C_7-Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Verbindungen der Formel IIb ihrerseits sind beispielsweise aus EP 253,310 bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Verbindungen der Formel (IIa) sind im wesentlichen bekannt oder sind analog an sich bekannter Herstellungsverfahren zugänglich.

Verfahrensvariante b):

Aktivierte Ester von Verbindungen der Formel IIIa sind insbesondere am Verknüpfungskohlenstoffatom des veresterden Restes ungesättigte Ester, z.B. vom Vinylester-Typ, wie Vinylester (erhältlich z.B. durch Umesterung eines entsprechenden Esters mit Vinylacetat; Methode des aktivierten Vinylesters), Carbamoylvinylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Isoxazoliumreagens; 1,2-Oxazolium- oder Woodward-Methode) oder 1-Niederalkoxyvinylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Niederalkoxyacetylen; Ethoxyacetylen-Methode), oder Ester vom Amidinotyp, wie N,N'-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeigneten N,N'-disubstituierten Carbodiimid, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Carbodiimid-Methode) oder N,N-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem N,N-disubstituierten Cyanamid; Cyanamid-Methode), geeignete Arylester, insbesondere durch elektronenanziehende Substituenten substituierte Phenylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeignet substituierten Phenol, z.B. 4-Nitrophenol, 4-Methylsulfonylphenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,3,4,5,6-Pentachlorphenol oder 4-Phenyldiazophenol, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Methode der aktivierten Arylester), Cyanmethylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chloracetonitril in Gegenwart einer Base; Cyanmethylester-Methode), Thioester, insbesondere gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierte Phenylthioester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierten Thiophenolen, u.a. mit Hilfe der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode; Methode der aktivierten Thiolester) oder insbesondere Amino- oder Amidoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einer N-Hydroxyamino- bzw. N-Hydroxyamido-Verbindung und deren aktivierten Derivaten, z.B. N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxypiperidin, N-Hydroxyphthalimid, N-Hydroxy-5-norbornen- oder norbornan-2,3-dicarbonsäureimid, 1-Hydroxybenzotriazol bzw. Benzotriazol-1-yloxy-phosphoniumsalzen oder Benzotriazol-1-yluroniumsalzen, oder 3-Hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-4-on, z.B. nach der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode; Methode der aktivierten N-Hydroxyester).

Anhydride von Säuren können symmetrische oder vorzugsweise gemischte Anhydride dieser Säuren sein, z.B. Anhydride mit anorganischen Säuren, wie Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid; Säurechloridmethode), Azide (erhältlich z.B. aus einem entsprechenden Säureester über das entsprechende Hydrazid und dessen Behandlung mit salpetriger Säure; Azidmethode), Anhydride mit Kohlensäurehalbestern, z.B. Kohlensäureniederalkylhalbestern (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chlorameisensäureniederalkylestern oder mit einem 1-Niederalkoxycarbonyl-2-niederalkoxy-1,2-dihydrochinolin, z.B. 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin; Methode der gemischten O-Alkylkohlensäureanhydride), Anhydride mit dihalogenierter, insbesondere dichlorierter Phosphorsäure (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Phosphoroxychlorid; Phosphoroxychlorid-methode), Anhydride mit anderen Phosphorsäurederivaten (z.B. solchen, die man mit Phenyl-N-phenylphosphoramidochloridat erhalten kann) oder mit Phosphorigsäurederivaten, oder Anhydride mit organischen Säuren, wie gemischte Anhydride mit organischen Carbonsäuren (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem gegebenenfalls substituierten Niederalkan- oder Phenylniederalkancarbonsäurehalogenid, z.B. Phenylessigsäure-, Pivalinsäure- oder Trifluoressigsäurechlorid; Methode der gemischten Carbonsäureanhydride) oder mit organischen Sulfonsäuren (erhältlich z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Alkalimetallsalzes, der entsprechenden Säure mit einem geeigneten organischen Sulfonsäurehalogenid, wie Niederalkan- oder Aryl-, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäurechlorid; Methode der gemischten Sulfonsäureanhydride), sowie symmetrische Anhydride (erhältlich z.B. durch Kondensation der entsprechenden Säure in Gegenwart eines Carbodiimids oder von 1-Diethylaminopropin; Methode der symmetrischen Anhydride).

Geeignete cyclische Amide sind insbesondere Amide mit fünfgliedrigen Diazacyclen aromatischen Charakters, wie Amide mit Imidazolen, z.B. Imidazol (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit N,N'-Carbonyldiimidazol; Imidazol-Methode), oder Pyrazolen, z.B. 3,5-Dimethylpyrazol (erhältlich z.B. über das Säurehydrazid durch Behandeln mit Acetylaceton; Pyrazolid-Methode).

Die Kondensation zur Herstellung der Amidbindung kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise wie in Standardwerken, wie Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", 4. Auflage, Band 15/II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, "The Peptides" (Herausg. E. Gross und J. Meienhofer), Band 1 und 2, Academic

Press, London und New York, 1979/1980, oder M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin 1984, beschrieben.

Die Kondensation kann in Gegenwart eines der üblichen Kondensationsmittel durchgeführt werden. Uebliche Kondensationsmittel sind z.B. Carbodiimide, beispielsweise Diethyl-, Dipropyl-, N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid oder insbesondere Dicyclohexylcarbodiimid, ferner geeignete Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, 1,2-Oxazoliumverbindungen, z.B. 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat und 2-tert-Butyl-5-methylisoxazoliumperchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl- 1,2-dihydrochinolin, ferner aktivierte Phosphorsäurederivate, z.B. Diphenylphosphorylazid, Diethylphosphorylcyanid, Phenyl-N-phenylphosphoramidochloridat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid oder 1-Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosp hat.

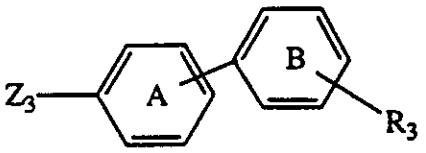
Gewünschtenfalls wird eine organische Base zugegeben, z.B. ein Triniederalkylamin mit voluminösen Resten, z.B. Ethyldiisopropylamin, oder eine heterocyclische Base, z.B. Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder bevorzugt N-Methylmorpholin.

Die Kondensation von Säureanhydriden mit Aminen kann z.B. in Gegenwart von anorganischen Carbonaten, z.B. Alkalimetallcarbonaten oder -hydrogencarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat (üblicherweise zusammen mit einem Sulfat), erfolgen.

Die Kondensation wird vorzugsweise in einem inerten, polaren, aprotischen, vorzugsweise wasserfreien, Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, z.B. Formamid oder Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, cyclischen Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem Ester, z.B. Essigsäureethylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder in Mischungen davon, gegebenenfalls bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -40°C bis etwa +100°C, bevorzugt von etwa -10°C bis etwa +50°C, und gegebenenfalls unter Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Reaktionsfähige Säurederivate können auch in situ gebildet werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel IIIb kann man beispielsweise herstellen, indem man eine Verbindung der Formel IIa mit einer Verbindung der Formel



(IIIc),

worin Z_3 -X_3-Z_4 und Z_4 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, insbesondere in Gegenwart einer der vorstehend aufgeführten Basen, umsetzt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIb, worin X_3 -CH_2- bedeutet, geht man z.B. von Verbindungen der Formel IIa aus und setzt diese mit Verbindungen der Formel IIIc um, worin Z_3 Formyl bedeutet. Die so erhältlichen Schiff'schen Basen werden anschliessend mit Hilfe eines Reduktionsmittels, wie Natriumcyanborhydrid, reduziert.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy Z_4 ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes C_1-C_7-Alkansulfonyloxy, z.B. Methan-oder Trifluormethansulfonyloxy, C_5-C_7-Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch C_1-C_7-Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Eine verfahrensgemäss erhältliche erfindungsgemässe Verbindung kann in an sich bekannter Weise in eine andere erfindungsgemässe Verbindung übergeführt werden.

Eine Hydroxy aufweisende erfindungsgemässe Verbindung kann nach an sich bekannten Methoden verethert werden. Die Veretherung kann z.B. mit einem Alkohol, wie gegebenenfalls substituiertem Niederalkanol, oder einem reaktionsfähigen Ester desselben erfolgen. Als reaktionsfähige Ester der gewünschten Alkohole kommen beispielsweise solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren in Frage, wie entsprechende Halogenide, Sulfate, Niederalkansulfonate oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonate, z.B. Chloride, Bromide, Iodide, Methan-, Benzol- oder p-Toluol-sulfonate, in Betracht. Die Veretherung kann z.B. in Gegenwart einer Base, eines Alkalimetallhydrids, -hydroxids, -carbonats oder eines Amins, erfolgen. Umgekehrt können entsprechende Ether, wie Niederalkoxyverbindungen, z.B. mittels starker Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. den Halogenwasserstoffsäuren Brom- oder Iodwasserstoffsäure, die vorteilhaft in Form von Pyridiniumhalogeniden vorliegen können, oder mittels Lewissäuren, z.B. Halogeniden von Elementen der 3. Hauptgruppe oder der entsprechenden Nebengruppen, gespalten werden. Diese Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. einem Temperaturbereich von etwa -20° bis etwa 100°C, in

An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäss, durchgeführt werden.

Hydroxymethylgruppen aufweisende erfindungsgemässe Verbindungen können beispielsweise ausgehend von entsprechenden Carboxy oder verestertes Carboxy aufweisenden Verbindungen hergestellt werden, wobei entsprechende Verbindungen in an sich bekannter Weise reduziert werden, z.B. durch Reduktion mit einem gegebenenfalls komplexen Hydrid, wie einem Hydrid gebildet aus einem Element der 1. und 3. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente, z.B. Boranat oder Alanat, beispielsweise Lithiumborhydrid, Lithium-, Diisobutylaluminiumhydrid (gegebenenfalls ist ein nachgelagerter Reduktionsschritt unter Verwendung von Alkalimetall-, wie Natriumcyanoborhydrid, erforderlich), ferner Diboran.

Falls ein aromatischer Strukturbestandteil durch (Nieder-)Alkylthio substituiert ist (in $S(O)_m$-R steht m für 0), kann man dieses auf übliche Weise zu entsprechendem (Nieder-)-Alkansulfinyl bzw. - sulfonyl oxidieren. Als geeignetes Oxidationsmittel für die Oxidation zur Sulfoxidstufe kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig-bzw. Perbenzoesäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetalloxide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa +100°C, durchgeführt.

Die Oxidation zur Sulfonstufe kann man auch mit Distickstofftetroxid als Katalysator in Gegenwart von Sauerstoff bei tiefen Temperaturen entsprechend durchführen, ebenso wie die direkte Oxidation des (Nieder-)Alkylthio zum (Nieder-)Alkansulfonyl. Jedoch setzt man hierbei üblicherweise das Oxidationsmittel im Überschuss ein.

Weist eine der Variablen Amino auf, können entsprechende Verbindungen der Formel I, ihre Tautomeren oder Salze in an sich bekannter Weise N-alkyliert werden; ebenso können Carbamoyl bzw. Carbamoyl aufweisende Reste N-alkyliert werden. Die (Aryl-)-Alkylierung erfolgt z.B. mit einem reaktiven Ester eines (Aryl-)C_1-C_7-Alkylhalogenids, z.B. -bromid oder -iodid, (Aryl-)C_1-C_7-Alkylsulfonat, z.B. methansulfonat oder -p-toluolsulfonat, oder einem Di-C_1-C_7-alkylsulfat, z.B. Dimethylsulfat, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, wie in Gegenwart von Natronlauge oder Kalilauge, und vorteilhaft eines Phasentransfer-Katalysators, wie Tetrabutylammoniumbromid oder Benzyltrimethylammoniumchlorid, wobei indes stärker basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetallamide, -hydride oder -alkoholate, z.B. Natriumamid, Natriumhydrid oder Natriumethanolat, erforderlich sein können. Ebenso kann Amino in an sich bekannter Weise, z.B analog Variante b), acyliert werden.

In Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte oder amidierte Carboxygruppe aufweisen, kann man eine solche Gruppe z.B. mittels Hydrolyse, z.B. in Gegenwart eines basischen Mittels, oder eines sauren Mittels, wie einer Mineralsäure, in eine freie Carboxygruppe überführen. Tert-Butyloxycarbonyl beispielsweise kann weiterhin z.B. in an sich bekannter Weise, wie durch Behandeln mit Trihalogen-, wie Trifluoressigsäure, und Benzyloxycarbonyl z.B. durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Hydrierungskatakysators, z.B. in der nachstehend beschriebenen Weise, in Carboxy überführt werden.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine Carboxygruppe aufweisen, insbesondere sofern R_3 von Carboxy verschieden ist, diese z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, in Gegenwart eines geeigneten Veresterungsmittels, wie eines sauren Reagens, z.B. einer anorganischen oder organischen Säure oder einer Lewissäure, z.B. Zinkchlorid, oder eines wasserbindenden Kondensationsmittels, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, oder durch Behandeln mit einem Diazoreagens, wie mit einem Diazoniederalkan, z.B. Diazomethan, in eine veresterte Carboxygruppe überführen. Diese kann man auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel I, worin die Carboxygruppe in freier Form oder in Salz-, wie Ammonium- oder Metall-, z.B. Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumsalzform vorliegt, mit einem reaktionsfähigen Ester eines (C_1-C_7-)Alkylhalogenid, z.B. Methyl- oder Ethyl-bromid oder -iodid, oder einem organischen Sulfonsäureester, wie einem entsprechenden (C_1-C_7-)Alkylester, z.B. Methansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäuremethylester oder -ethylester, behandelt.

Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte Carboxygruppe aufweisen, kann man durch Umesterung, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, üblicherweise einem höheren als dem der veresterten Carboxygruppe im Ausgangsmaterial entsprechenden Alkohol, in Gegenwart eines geeigneten Umesterungsmittels, wie eines basischen Mittels, z.B. eines Alkalimetall-(C_1-C_7-)alkanoats, -(C_1-C_7-)alkanolats oder -cyanids, wie Natriumacetat, -methanolat, -ethylat, -tert-butanolat oder -cyanid, oder eines geeigneten sauren Mittels, gegebenenfalls unter Entfernung des entstehenden Alkohols, z.B. durch Destillation, in andere Esterverbindungen der Formel I umestern. Man kann auch von entsprechenden, sogenannten aktivierten Estern der Formel I ausgehen, die als Substituenten eine aktivierte veresterte Carboxygruppe aufweisen (siehe unten), und diese durch Behandeln mit einem (C_1-C_7-)Alkanol, in einen anderen Ester umwandeln.

Man kann in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten die Carboxylgruppe enthalten, diese auch zuerst in ein reaktionsfähiges Derivat, wie ein Anhydrid, inkl. ein gemischtes Anhydrid, wie ein Säurehalogenid, z.B. -chlorid (z.B. durch Behandeln mit einem Thionylhalogenid, z.B. -chlorid), oder ein Anyhdrid mit einem Ameisensäureester, z.B. -(C_1-

C_7-) alkylester (z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Ammonium- oder Alkalimetallsalzes, mit einem Halogen-, wie Chlorameisensäureester, wie (C_1-C_7-)Alkyl-ester), oder in einen aktivierten Ester, wie Cyanmethyl-, Nitrophenyl-, z.B. 4-Nitrophenyl-, oder Polyhalogenphenyl-, z.B. Pentachlorphenylester (z.B. durch Behandeln mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid) überführen, und ein solches reaktionsfähiges Derivat dann mit einem Amin umsetzen und so zu Amidverbindungen der Formel I gelangen, die als Substituenten eine amidierte Carboxygruppe aufweisen. Dabei kann man diese direkt oder über Zwischenverbindungen erhalten; so kann man z.B. einen aktivierten Ester, wie einen 4-Nitrophenylester, einer Verbindung der Formel I mit einer Carboxygruppe zuerst mit einem 1-unsubstituierten Imidazol umsetzen und die so entstandene 1-Imidazolylcarbonylverbindung mit einem Amin in Reaktion bringen. Man kann aber auch andere, nicht-aktivierte Ester, wie (C_1-C_7-)Alkylester von Verbindungen der Formel I, die als Substituenten z.B. (C_2-C_8-)Alkoxycarbonyl aufweisen, mit Aminen zur Reaktion bringen.

Weist ein aromatischer Ring als Substituenten ein Wasserstoffatom auf, so kann dieses mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in üblicher Weise durch ein Halogenatom ersetzt, z.B. mit Brom, Hypobromsäure, Acylhypobromite oder andere organische Bromverbindungen, z.B. N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid, Dioxandibromid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexandien-1-on, bromiert bzw. mit elementarem Chlor, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, und unter Kühlen, z.B. bis auf etwa -10° bis etwa +100°C, chloriert werden.

Enthält ein aromatischer Ring in den erfindungsgemässen Verbindungen eine Aminogruppe, so kann diese in üblicher Weise diazotiert werden, z.B. durch Behandeln mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer geeigneten Protonsäure, z.B. Mineralsäure, wobei die Reaktionstemperatur vorteilhaft unter etwa 5°C gehalten wird.

Die so erhältliche, in Salzform vorliegende Diazoniumgruppe kann man nach analogen Verfahren beispielsweise wie folgt substituieren: durch die Hydroxygruppe analog der Phenolverkochung in Gegenwart von Wasser, durch eine Alkoxygruppe durch Behandeln mit einem entsprechenden Alkohol, wobei Energie zugeführt werden muss; durch das Fluoratom analog der Schiemann-Reaktion bei der Thermolyse von entsprechenden Diazoniumtetrafluorboraten; durch die Halogenatome Chlor, Brom oder Iod sowie die Cyanogruppe analog der Sandmeyer-Reaktion bei der Umsetzung mit entsprechenden Cu(I)-Salzen, zunächst unter Kühlen, z.B. auf etwa unter 5°C, und anschliessendem Erhitzen, z.B. auf etwa 60° bis etwa 150°C.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ungesättigte Reste, wie (Nieder-) Alkenyl oder (Nieder-)Alkinylgruppierungen, können diese in an sich bekannter Weise in gesättigte Reste überführt werden. So erfolgt beispielsweise die Hydrierung von Mehrfachbindungen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, wobei hierfür z.B. Nickel, wie Raney-Nickel, sowie Edelmetalle bzw. deren Derivate, z.B. Oxide, geeignet sind, wie Palladium, Platinoxid, die gegebenenfalls auf Trägermaterialien, z.B. auf Kohle oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können. Die Hydrierung kann vorzugsweise bei Drucken zwischen 1 und etwa 100 at und bei Raumtemperatur zwischen etwa -80° bis etwa 200°C, vor allem zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C, durchgeführt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Niederalkanol, z.B. Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, einem Ether, z.B. Dioxan, oder einer Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure.

Weiterhin kann in Verbindungen der Formel I, worin z.B. einer der Reste R_1 und/oder X_2 Halogen, wie Chlor, aufweist, Halogen durch Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Amin, einem Alkohol oder Mercaptan ausgetauscht werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen beschriebenen Verfahren.

Salze von Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagenz. Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die erfindungsgemässen Verbindungen mit salzbildenden, insbesondere basischen Eigenschaften, in freier Form oder bevorzugt in Form von Salzen erhalten werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

Die neuen Verbindungen einschliesslich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen. Beispielsweise weisen Verbindungen der Formel Ia, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib, in welcher q für 1 steht und X_4 und X_5 unterschiedliche Bedeutungen haben, steht, ein asymmetrisches C-Atom auf. In entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R_2 beispielsweise gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls verethertes Hydroxy bedeutet, weist das betreffende asymmetrische C-Atom der Partialstruktur der Formel $-X_2-R_2$ vorzugsweise die S-Konfiguration auf.

Erhaltene Racemate und Diastereomerengemische können auf Grund der physikalischchemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlussverbindungen, z.B. unter Verwendung chiraler Kronenether, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z.B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z.B. Wein- oder Apfelsäure, oder Sulfonsäure, z.B. Campher-sulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Enantiomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen entwickelt wurden, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen R, R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, m, p, q, und r die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Insbesondere sind Verbindungen der Formel IIa, ihre Tautomeren und Salze, worin Z_1 Cyano bedeutet, als Ausgangsmaterial bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verwendbaren Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, insbesondere als pharmakologische, in erster Linie Angiotensin-II-antagonisierende Wirksubstanzen. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Angiotensin-II-Antagonisten, verwenden.

Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemässen Verbindungen oder pharmazeutisch verwendbare Salze derselben als Wirkstoffe enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemässe Verbindung oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffes hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 %, des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragakanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fliess-, Fliessregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaftresistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Celluloseprapäraten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulates, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff

vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetisch Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglyckole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wässerlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Patienten bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 10 mg bis etwa 250 mg zu veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben. Folgende Laufmittelsysteme für die Chromatographie werden in den nachfolgenden Beispielen verwendet:

Neutrale Systeme

N1 Ethylacetat/Hexan	2:1
N2 Ethylacetat/Hexan	1:1
N3 Ethylacetat/Hexan	1:2
N4 Ethylacetat/Hexan	1:4
N5 Ethylacetat/Hexan	1:9
N6 CH_2Cl_2/Methanol	95:5
N7 CH_2Cl_2/Methanol	9:1
N8 CH_2Cl_2/Methanol	4:1
N9 CH_2Cl_2/Methanol	2:1
N10 CH_2Cl_2/Methanol	1:1

Basische Systeme

B1 CH_2Cl_2/Methanol/konzentriertes NH_3	40:10:1
B2 CH_2Cl_2/Methanol/konzentriertes NH_3	50:10:1
B3 CH_2Cl_2/Methanol/konzentriertes NH_3	60:10:1
B4 CH_2Cl_2/Methanol/konzentriertes NH_3	80:10:1
B5 CH_2Cl_2/Methanol/konzentriertes NH_3	100:10:1
B6 Ethylacetat/Ethanol/konzentriertes NH_3	24:12:4
B7 Toluol/Isopropanol/konzentriertes NH_3	170:30:2

Saure Systeme

S1 CH_2Cl_2/Methanol/Wasser/Essigsäure	150:50:10:1
S2 Toluol/Isopropanol/Essigsäure	170:30:2

Mit basischen (d. h. konzentriertes Ammoniak enthaltenden) Laufmittelsystemen chromatographierte Produkte mit sauren funktionellen Gruppen werden nach der Chromatographie in einem organischen Lösungsmittel, z. B. in Diethylether, Essigsäureethylester oder Dichlormethan, aufgenommen. Sodann wird dieses organische Gemisch nacheinander mit (ca. 1 N-) Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingedampft. Auf diese Weise erhält man das Produkt mit der freigesetzten sauren funktionellen Gruppe.

Beispiel 1: N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

1,2 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl-methyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoyl-amin, 2,18 g Tributylzinnazid und 40 ml Xylol werden 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand mit 1 N-Natronlauge versetzt, dieses Gemisch 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Diethylether extrahiert, die wässrige Phase sauer gestellt und anschliessend mit Diethylether extrahiert, diese zweite etherische Phase mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (100 g Kieselgel; System B1) gereinigt. Amorphes Produkt [R_f-Wert: 0,29 (CH_2Cl_2/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 30:10:1)].

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) 2'-Cyano-4-formyl-biphenyl

250 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl, 150 g Natriumacetat und 2,5 l Eisessig werden über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird anschliessend im Hochvakuum eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man extrahiert nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole und dampft am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird in 3,1 l Ethanol gelöst, die Lösung mit 430 ml 2 N-Natronlauge versetzt, das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Gemisch wird nacheinander mit Wasser und Sodalösung gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan suspendiert, die Suspension abgenutscht und der Filterkuchen gewaschen und 20 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so das 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl in Form eines weissen Pulvers [^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4,58 ppm (d, 2 H); 5,3 ppm (t, 1 H); 7,6 bis 8,0 ppm (m, 8 H)].

Eine Lösung von 53 ml Oxalylchlorid in 2 l Dichlormethan wird auf - 60° gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 88 ml Dimethylsulfoxid in 150 ml Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 2 Minuten nachgerührt. Dann wird bei - 60° eine Lösung von 117 g 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl in 1 l Dichlormethan zugetropft. Nach beendeter Zugabe (nach ca. 5 Minuten) wird das Gemisch 15 Minuten nachgerührt. Dann werden 390 ml

Triethylamin zugetropft. Man rührt das Gemisch 2 Minuten bei -60° nach, lässt es dann auf Raumtemperatur erwärmen und giesst es auf Wasser. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase nacheinander mit verdünnter Salzsäure und Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan suspendiert, die Suspension abgenutscht, der Filterkuchen gewaschen und das so erhaltene Produkt im Hochvakuum bei 60° getrocknet (Elementaranalyse: 80,7 % C; 4,5 % H; 6,7 % N; 7,7 % O).

b) N-(2′-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amin
Ein Gemisch aus 2,0 g 2′-Cyano-4-formyl-biphenyl, 1,22 g 2-Aminoethansäuremethylesterhydrochlorid, 9,6 g Molekularsieb 5A und 26 ml Tetrahydrofuran wird 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 bis 5° abgekühlt. Es werden 680 mg Natriumcyanoborhydrid (90 %), gelöst in 4,8 ml Methanol, zugegeben. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (180 g Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1) gereinigt [^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3,63 ppm (s, 3 H); 3,79 ppm (s, 2 H); 7,4 bis 8,0 ppm (m, 10 H); 2,6 ppm (1 H)].

c) N-(2′-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoyl-amin
0,96 g N-(2′-Cyanobiphenyl-4-ymethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amin werden in 9 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 1,7 ml Triethylamin und anschliessend bei 0° mit 1,5 ml Pentanoylchlorid versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und dampft dann zur Trockne ein: Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und das etherische Gemisch nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Flashchromatographie (180 g Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 1: 1) liefert das Produkt in Form eines weissen Pulvers [R_f-Wert: 0,68 (System N2)].

Beispiel 2: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 1,24 g N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)methyl] -(L)-alaninmethylester und 2,73 g Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B3) und anschliessendem Umkristallisieren aus Essigester das Produkt als weisses Pulver erhalten. Smp.: 115° (Zers.).
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester ausgehend von 2,0 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 1,34 g (L)-Alaninmethylester-Hydrochlorid, 680 mg Natriumcyanoborhydrid und 2,4 g Molekularsieb 5 A und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N3. (DC: System N1) R_f-Wert: 0,59.

b) N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester ausgehend von 1,65 g N-[(2′-Cyanobiphenyl)-methyl]-(L)-alaninmethylester, 2,7 ml Triethylamin und 2,35 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N2). (DC:System N2) R_f-Wert: 0,62.

Beispiel 3: (S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,3 g Säure aus Beispiel 2 werden in 5 ml Methylalkohol gelöst, mit 0,5 ml Salzsäure in Methylalkohol versetzt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Flashchromatographie (B1) erhält man das Produkt. Smp. des amorphen Materials: 57-59°.

Beispiel 4: N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Ausgehend von 2,3 g N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester und 3,25 g Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B1) das Produkt nach Lyophilisation aus tert.-Butylalkohol erhalten. FAB-MS: m/e = 502 $(M+H)^+$.
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:
N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester ausgehend von 2,33 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 2,63 g (DL)-p-Fluorphenylalaninmethylester, 790 mg Natriumcyanoborhydrid und 11,0 g Molekularsieb 5 A und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. (DC: System N2) R_f-Wert: 0,36.
N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester ausgehend von 2,1 g N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester, 1,0 ml Triethylamin und 0,85 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N3). (DC: System N2) R_f-Wert: 0,64.

Beispiel 5: N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 3 ausgehend von 1,29 g N-Valeryl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin gemäss Beispiel 4. FAB-MS: m/e = 516 (M+H)⁺.

Beispiel 6: N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,5 g N-Valeryl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin-methylester aus Beispiel 5 werden in 5 ml Tetrahydrofuran bei -70° mit 1,9 ml Diisobutylaluminiumhydrid versetzt. Nach 20 Minuten gibt man 0,2 ml Methylalkohol zu und lässt auf Raumtemperatur aufwärmen. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie (B2) liefert den entsprechenden Aldehyd. Dieser wird bei 0° in 5 ml Ethylalkohol mit 27 mg Natriumborhydrid versetzt und während 3,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Einengen wird das Produkt durch Flashchromatographie (N8) und Lyophilisieren aus tert.-Butylalkohol erhalten. FAB-MS: m/e= 488 (M+H)⁺.

Beispiel 7: N-(2′-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin

N-Valeryl-N-[(2′-carboxybiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin-methylester werden in 10 ml Methylalkohol und 3 ml Wasser mit 0,45 ml 2N NaOH versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und neutralisiert anschliessend mit 0,45 ml 2N Salzsäure. Nach Flashchromatographie (B1) und Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das amorphe Produkt. FAB-MS: m/e= 478 (M+H)⁺.

Beispiel 8: N-(2′-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin

840 mg N-Valeryl-N-[(2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin-methylester werden in 10 ml Dimethylformamid mit 15,6 ml einer 0,5 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Flashchromatographie (B4) und Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das Produkt. FAB-MS: m/e= 492 (M+H)⁺.

Das Ausgangsmaterial kann beipielsweise wie folgt erhalten werden:

14,2 g 4-Methyl-2′-carboxybiphenyl (EP 253,310) werden in 60 ml Acetonitril und 10,7 ml Pyridin gelöst und 11,4 ml Trimethylsilylethanol zugegeben. Man versetzt mit bei 0° 15,1 g Dicyclohexylcarbodiimid und rührt bei dieser Temperatur während 3 Stunden. Darauf wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft, mit Ether versetzt und Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Nach Flashchromatographie (Essigester/Hexan 95:5) erhält man das 4-Methyl-2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als leicht gelbliches Oel. (DC: Essigester/Hexan 95:5) R_f-Wert: 0.42.

312 mg 4-Methyl-2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl, 178 mg N-Bromsucciniimid, 5 mg Azoisobutyronitril und 15 ml Tetrachlorkohlenstoff werden eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch eingedampft. Flashchromatographie (Essigester/Hexan 95:5) liefert 4-Brommethyl-2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als leicht gelbliches Oel. ^{1}H-NMR ($CFCl_3$): 0 ppm (s, 9 H), 0,7 ppm (t, 2 H), 4,5 ppm (s, 2 H), 7,1-8 ppm Aromaten.

2,8 g 4-Brommethyl-2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl und 1,17 g wasserfreies Natriumacetat werden in Eisessig über Nacht bei 65° gerührt und anschliessend 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 25 ml Ethanol vorgelegt, 6,3 ml 1N NaOH zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, mit Essigester versetzt, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Flashchromatographie (N4) liefert 4-Hydroxymethyl-2-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als farbloses Oel. ^{1}H-NMR (DMSO): 0 ppm (s, 9 H), 0,75 ppm (t, 2 H), 4,1 ppm (t, 2 H), 4,73 ppm (d, 2 H), 5,27 ppm (t, 1H), 7,2-7,7 ppm Aromaten.

2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyd wird analog Beispiel 1 a) erhalten ausgehend von 6,5 g 4-Hydroxymethyl-2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl, 1,87 ml Oxalylchlorid, 3,1 ml Dimethylsulfoxid und 13,8 ml Triethylamin und anschliessender Flashchromatographie mit Methylenchlorid. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0 ppm (s, 9 H), 0,8 ppm (t, 2 H), 4,2 ppm (t, 2 H), 7,2-8,1 ppm Aromaten, 10,1 ppm (s, 1 H).

Analog Beispiel 1 b) erhält man ausgehend von 1,0 g 2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-carbaldehyd, 3,0 g Molekularsieb 5 A, 0,715 g (D,L)-p-Fluorphenylalaninmethylester-Hydrochlorid und 215 mg Natriumcyanoborhydrid und anschliessender Flashchromatographie (N3) N-[(2′-(Trimethylsilylethoxy-carbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalanin-methylester. (DC: N3) R_f-Wert: 0,64.

Analog Beispiel 1 c) erhält man ausgehend von 0,8 g N-[(2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalanin-methylester, 0,29 ml Triethylamin und 0,25 ml Valerylchlorid nach Flashchromatographie (N3)

N-Valeryl-N-[(2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl] -(D,L)-p-fluorphenylalaninmethylester. (DC: N3) R_f-Wert = 0,65.

Beispiel 9: (S)-N-(2′-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentanoyl-amin

290 mg N-[3-(p-Fluorphenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl]-valeriansäureamid werden in 3 ml Dimethylformamid während 20 Stunden bei Raumtemperatur mit 5,82 ml einer 0,5 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran behandelt. Das Gemisch wird im Vakuum eingeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen und eingeengt. Nach Flashchromatographie (N7) und Lyophilisation erhält man das Produkt als weisses Pulver. FAB-MS: m/e= 446 $(M+H)^+$.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:
Analog Beispiel 1 b) erhält man ausgehend von 1,5 g 2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-carbaldehyd, 4,5 g Molekularsieb 5 A, 0,694 g (D,L)-3-Phenyl-2-amino-propan-1-ol und 321 mg Natriumcyanoborhydrid nach Flashchromatographie (B5) N-[(2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl] -3-(p-fluorphenyl)-2-aminopropan-1-ol. ^{1}H-NMR (DMSO): 0 ppm (2 s, 9 H), 0,73 ppm (2 t, 2 H), 2 ppm (b, 1 H), 2,73 ppm (m, 3 H), 3,3 ppm (m, 2 H), 3,83 ppm (s, 2 H), 4,1 ppm (2 t, 2 H), 4,6 ppm (t, 1 H), 7,15-7,8 ppm, m (8 H).

Analog Beispiel 1 c) erhält man ausgehend von 365 mg N-[(2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(phenyl)-2-amino-propan-1-ol, 0,136 ml Triethylamin, 0,112 ml Valerylchlorid und anschliessender Flashchromatographie (N3) N-[3-(Phenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl]-valeriansäureamid. FAB-MS: m/e= 546 $(M+H)^+$.

Beispiel 10: (S)-N-(2′-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin

Analog Beispiel 9 erhält man das Produkt ausgehend von 272 mg N-[3-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-valeriansäureamid und 5,54 ml Tetrabutylammoniumfluoridlösung nach Flashchromatographie (B1). FAB-MS $(M+H)^+$=436.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 9 wie folgt erhalten werden:
Umsetzung von 1,5 g 2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyd, 0,984 g 3-(Imidazol-4-yl)-2-(S)-amino-propan-1-ol-dihydrochlorid, 321 mg Natriumcyanoborhydrid und 4,5 g Molekularsieb 5 A liefert nach Flashchromatographie (B5) N-[(2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-aminopropan-1-ol. (DC) R_f-Wert (0,36).

Umsetzung von 0,45 g N-[(2′-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-(S)-amino-propan-1-ol, 0,152 ml Triethylamin und 0,132 ml Valerylchlorid liefert nach Flashchromatographie (Methylenchlorid-Methanol-conc. Ammoniak: 120-10-1) N-[3-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2′-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-valeriansäureamid. Bei der Aufarbeitung wird die wässrige Phase leicht basisch gestellt. FAB-MS: m/e= 536 $(M+H)^+$.

Beispiel 11: (R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 wird das Produkt hergestellt ausgehend von 0,84 g N-Valeryl-N-[(2′-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alanin-methylester und 731 mg Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 408 $(M+H)^+$.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Umsetzung von 2,0 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,34 g (D)-Alaninmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester. ^{1}H-NMR (DMSO): 1,21 ppm (d, 3 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,75 ppm (dd, 1 H), 4,56 ppm (d, 2 H), 4,58 ppm (d, 2 H), 5,31 ppm (t, 1 H), 7,4-8 ppm Aromaten.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,25 g N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester, 2,1 ml Triethylamin und 1,8 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) N-Valeryl-N-[(2′-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester (DC: N2) R_f-Wert: 0,61.

Beispiel 12: (1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann ausgehend von 2,0 g N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester und 3,19 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1) hergestellt werden. FAB-MS $(M+H)^+$ = 450.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Die Umsetzung von 2,0 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,76 g (L)-Isoleucinmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (Essigester-Hexan 1:3) den N-[(2′-

Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester. ^{1}H-NMR (DMSO): 1,21 ppm (d, 3 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,75 (dd, 1 H), 4,56 ppm (d, 2 H), 4,58 ppm (d, 2 H), 5,31 ppm (t, 1 H), 7,4-8 ppm Aromaten.

Die Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,80 g N-[(2′-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl]-(L)-isoleucinmethylester, 2,7 ml Triethylamin und 2,35 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N4) den N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester. (DC: N3) R_f-Wert: 0,43.

Beispiel 13: (1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann erhalten werden analog Beispiel 3 ausgehend von 200 mg N-Valeryl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucin und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e= 464 $(M+H)^+$.

Beispiel 14: (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann analog Beispiel 1 ausgehend von 0,30 g N-Valeryl-N-[(2′-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalin-methylester und 490 mg Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1) hergestellt werden. FAB-MS $(M+H)^+$ = 436.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Die Umsetzung von 2,0 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,34 g (L)-Norvalinmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalin-methyl-ester. ^{1}H-NMR (DMSO): 0,83 ppm (t, 3 H), 1,33 ppm (m, 2 H), 1,55 ppm (m, 2 H), 3,62 ppm (s, 3 H), 3,1 ppm (m, 1 H), 7,3-8 ppm Aromaten.

Die Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,5 g N-[(2′-Cyanobiphenyl)-4-yl)-methyl]-(L)-norvalinmethylester, 2,35 ml Triethylamin und 2, 15 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (Essigester-Hexan: 1-3) den N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalinmethylester (DC:B1) R_f-Wert: 0,9.

Beispiel 15: (S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann analog Beispiel 3 erhalten werden ausgehend von 200 mg der Verbindung gemäss Beispiel 14 und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e=464 $(M+H)^+$.

Beispiel 16: (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 1,40 g N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester und 2,25 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS $(M+H)^+$ = 436, Schmelzintervall 105-115° (aus Ethylacetat).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Umsetzung von 0,5 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 2,5 g Molekularsieb 5 A, 0,815 g (L)-Valinmethylester-Hydrochlorid und 180 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester. (DC: N3) R_f-Wert: 0,5.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,15 g N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester, 0,625 ml Triethylamin und 0,56 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester. (DC: N2) R_f-Wert: 0,63.

Beispiel 17: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 2,4 g N-Caproyl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester und 4,05 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e= 422 $(M+H)^+$.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 2 erhalten werden:
Umsetzung von 2,0 g N-[(2′-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl]-(L)-alaninmethylester, 1,23 ml Triethylamin, und 1,22 ml n-Caproylchlorid liefert den N-Caproyl-ageN- [(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alanin-methylester. (DC: N2) R_f-Wert: 0,5.

Beispiel 18: (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 2,25 g N-Butyryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester und 4,11 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 394 $(M+H)^+$.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 2 erhalten werden:
Umsetzung von 2,0 g N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester, 1,23 ml Triethylamin und 0,92 ml n-Buttersäurechlorid liefert den N-Butyryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alanin-methylester. (DC: N2) R_f-Wert: 0,5.

Beispiel 19: (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 0,68 g N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2-aminobuttersäuremethylester und 1,15 g Tributylzinnazid. Kristallisation aus Ether. Smp.: 102- 104°. FAB-MS $(M+H)^+$ = 422.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Umsetzung von 3,0 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 14,5 g Molekularsieb 5 A, 2,23 g (L)-2-Aminobuttersäure-Hydrochlorid und 1075 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2-aminobuttersäuremethylester. ^{1}H-NMR (DMSO): 0,88 ppm (t, 3 H), 1,62 ppm (m, 2 H), 2,53 ppm (b, 1 H), 3,15 ppm (m, 1 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,62 ppm (d, 2 H), 3,81 ppm (d, 1 H).

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 0,54 g N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2Aminobuttersäuremethylester, 0,33 ml Triethylamin und 0,29 ml N-Valeriansäurechlorid liefert den N-Valeryl-N-[(2′-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2-aminobuttersäuremethylester. (DC: N2) R_f-Wert: 0,52.

Beispiel 20: (S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 4,0 g N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-cyclohexylalaninmethylester und 5,8 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS $(M+H)^+$ = 490.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Umsetzung von 9,35 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 46 g Molekularsieb 5 A, 10,0 g (L)-Cyclohexylalaninmethylester-Hydrochlorid und 3,3 g Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-cyclohexylalaninmethylester. (DC: N3) R_f-Wert: 0,45.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 9,0 g N-(2′-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-(L)-cyclohexylalaninmethylester, 4,33 g Triethylamin und 3,75 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl](L)-cyclohexylalanin-ester-methylester. (DC: N3) R_f-Wert: 0,55.

Beispiel 21: (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1-H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann erhalten werden analog Beispiel 3 ausgehend von 1,02 g der Verbindung aus Beispiel 20. FAB-MS: m/e= 504 $(M+H)^+$.

Beispiel 22: (R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden analog Beispiel 11 ausgehend von 3,8 g N-Valeryl-N-[(2′-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-valinmethylester und 6,17 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (N8). FAB-MS $(M+H)^+$ = 436.

Das Augangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:
Umsetzung von 4,0 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 19,3 g Molekularsieb 5 A, 3,8 g (D)-Valinmethylester-Hydrochlorid und 1,43 g Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-Valinmethylester. (DC: N2) R_f-Wert: 0,56.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 3,2 g N-[(2′-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl]-(D)-valinmethylester, 1,82 ml Triethylamin und 1,6 ml N-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N2) den N-Valeryl-N- [(2′-cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-(D)-valinmethylester. FAB-MS: m/e= 407 $(M+H)^+$.

Beispiel 23: N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Unter Ueberleiten eines schwachen Stickstoffstromes wird eine Lösung von 1,6 g (4,5 mMol) rohem N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(2-methoxyethyl)-valeriansäureamid und 1,8 g (5,5 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 15 ml o-Xylol während 20-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit ca. 30 ml Toluol verdünnt, mit 15 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt und während 2 Stunden intensiv gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 16 ml 1N wässriger Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefällte Produkte wird durch Extraktion mit Aethylacetat isoliert. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Oel, das aus wenig Ethylacetat kristallisiert, Smp. 120-122°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl
Eine Lösung von 5,45 g (20 mMol) 4-Brommethyl-2′-cyanobiphenyl in 40 ml 1,4-Dioxan wird mit 7,5 g (100 mMol) 2-Methoxyethylamin versetzt und hierauf 8-10 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem gründlichen Eindampfen im Wasserstralvakuum wird der Eindampfrückstand in 60 ml 2N Salzsäure gelöst und mit 60 ml Ether extrahiert. Die salzsaure Lösung wird abgetrennt und mit conc. Natronlauge alkalisch gestellt. Das ausgefallene Oel wird mit Ether extrahiert, die Etherlösung mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Oel, das in wenig Ether gelöst und mit einer methanolischen Lösung von Salzsäure-Gas versetzt wird. Das so erhaltene kristalline Hydrochlorid wird aus 2-Propanol umkristallisiert und schmilzt bei 174-176°.

b) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-n-valeri ansäureamid
Zu einem Gemisch von 3,7 g (12,2 mMol) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-aminomethyl]2′-cyanobiphenyl-Hydrochlorid und 3,1 g (31 mMol) Triethylamin in 50 ml 1,4-Dioxan werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 1,5 g (15 mMol) n-Valerylchlorid getropft. Die Suspension wird 4-6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird das Reaktionsgemisch zwischen 20 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit je 10 ml 2N Salzsäure, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die so erhaltene Titelverbindung wird als Oel erhalten (R_f-Wert: 0,51 im System B7) und kann roh weiter umgesetzt werden.

Beispiel 24: N-(2-Benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

6,5 g (15,2 mMol) rohes N-(2-Benzyloxyethyl)-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]n-valeriansäureamid und 6,1 g Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die rohe Titelverbindung, die nach Umkristallisation aus wenig Ethylacetat bei 109-110° schmilzt.
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(2-Benzyloxyethyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl
Analog Beispiel 23 a) erhält man aus 2-Benzyloxyethylamin (J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 1952, 41, 257) die Titelverbindung nach flash-chromatographischer Reinigung (Silicagel; Toluol-Methanol 19:1) als gelbliches Oel, das im DC im System B7 einen R_f-Wert von 0,48 aufweist.

b) N-(2-Benzyloxyethyl)-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-vale riansäureamid
Analog Beispiel 26 b) erhält man aus 4-[N-(2-Benzyloxyethyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl die Titelverbindung. Sie weist im DC-System B7 einen R_f-Wert von 0,71 auf und kann roh weiterverwendet werden.

Beispiel 25: N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 23 erhält man aus 2,1 g (5,8 mMol) rohem N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-valeriansäureamid und 2,3 g (6,9 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 20 ml o-Xylol und flash-chromatographischer Reinigung die Titelverbindung als dickflüssiges Oel mit einem R_f-Wert von 0,33 im DC-System B6.
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(3-Methoxypropyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl
Analog Beispiel 23 a) erhält man aus 3-Methoxypropylamin die Titelverbindung, die ein Hydrochlorid vom Smp. 183-184° bildet (aus 2-Propanol-Ether).

b) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-vale riansäureamid
Analog Beispiel 23 b) erhält man aus 25 a) die Titelverbindung. Sie weist im DC-System B7 einen R_f-Wert von 0,55 auf und kann roh weiter umgesetzt werden.

Beispiel 26: N-(3-Benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5,8 g (13 mMol) der Verbindung 26 b) und 5,3 g (16 mMol) Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Oel, das aus wenig 2-Propanol-Ether zur Kristallisation gebracht wird und dann bei 112-115° schmilzt.
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(3-Benzyloxypropyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl
Eine Lösung von 6,0 g (22 mMol) 4-Brommethyl-2′-cyanobiphenyl, 5,8 g (35 mMol) 3-Benzyloxypropylamin und 3,6

g Triethylamin in 50 ml 1,4-Dioxan wird 18 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung analog Beispiel 23 a) erhält man ein Oel, das nach flashchromatographischer Reinigung (Ethanol:Ethylacetat: 1:4) die Titelverbindung ergibt (DC-System B7; Rf-Wert 0,39).

b) N-(3-Benzyloxypropyl)-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-val eriansäureamid
2,0 g (16,7 mMol) n-Valerylchlorid werden unter Kühlung mit einem Wasserbad unter Rühren in eine Lösung von 5,5 g (15,4 mMol) der Verbindung 26 a) und 4,0 g Triethylamin in 40 ml 1,4-Dioxan getropft. Das Reaktionsgemisch wird 5-10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie in Beispiel 23 b) aufgearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung als Oel (R_f im System B7: 0,51), das für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

Beispiel 27: N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 2,6 g (5,5 mMol) der in Beispiel 24 beschriebenen Verbindung in 90 ml 1,4-Dioxan wird unter Zusatz von insgesamt 2,0 g Palladium-auf-Kohle-Katalysator (5 %) bei Raumtemperatur solange hydriert, bis in einer DC-Kontrolle (System B6) keine Ausgangsverbindung mehr festzustellen ist (ca. 70 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Durch Waschen der Ethylacetat-Lösung mit Wasser, Trocknen und Eindampfen im Vakuum erhält man einen farblosen Schaum, dessen ^{1}H-NMR-Spektrum mit der Struktur der Titelverbindung übereinstimmt und der einen R_f-Wert von 0,60 aufweist (DC-System B6).

Beispiel 28: N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

2,7 g (5,5 mMol) der in Beispiel 26 beschriebenen Verbindung werden analog Beispiel 27 hydriert und aufgearbeitet. Man erhält ein gelbliches Oel, das nach flashchromatographischer Reinigung (System S2) die Titelverbindung als farblosen Schaum ergibt, die einen R_f-Wert von 0,26 aufweist (System S2).

Beispiel 29: N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 9,4 g (24 mMol) rohem 2-Amino-N- [(2′-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valeryl-propansäure-methylester und 9,7 g (29 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 120 ml o-Xylol wird 30 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann analog Beispiel 23 aufgearbeitet. Die so als Oel erhaltene, rohe Titelverbindung wird zur Reinigung mit dem System B6 flashchromatographiert. Die so erhaltene Titelverbindung bildet einen Schaum und zeigt einen R_f-Wert von 0,39 (System B6).

Das Ausgangsprodukt kann beispielsweise auf folgende Weise erhalten werden:

a) 2-Amino-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-propansäur e-methylester
Ein Gemisch von 10,9 g (40 mMol) 4-Brommethyl-2′-cyanobiphenyl, 18,4 g (120 mMol) 2-Amino-2-methyl-propansäuremethylester-hydrochlorid (D. Leibfritz et al., Tetrahedron 1982, 38, 2165) und 22 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird 18-20 Stunden unter Rühren in einem Bad von 80° erwärmt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen 200 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit je 30 ml Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung. Sie bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 170-175° (aus 2-Propanol).

b) 2-Amino-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valerylp ropionsäuremethylester
Eine Lösung von 7,4 g (24 mMol) der Verbindung 29 a) (als Base) und 3,7 g (29 mMol) Ethyldiisopropylamin in 100 ml Methylenchlorid wird unter Rühren tropfenweise mit 3,5 g (29 mMol) Valerylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20-25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis kein Ausgangsamin mehr im DC festzustellen ist (System B7). Aufarbeitung analog Beispiel 23 b) ergibt die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel mit R_f 0,40 (System B7), welches roh weiterverwendet wird.

Beispiel 30: N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

393 mg N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-propansäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,15 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 3-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-propansäureethylester
wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,135 g 3-Amino-propansäure-ethylester-hydrochlorid erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,21 (System N6).

b) N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-propansäure-ethylester
wird analog Beispiel 1 c) aus 1,542 g 3-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-propansäureethylester erhalten, R_f = 0,66 (System N6).

Beispiel 31: N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

785 mg rac-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methyl-propansäuremethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt, R_f = 0,29 (Sytem N8).
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-Amino-2-methyl-propansäure-methylester-hydrochlorid
wird aus 10,312 g rac-3-Amino-2-methylpropansäure in 100 ml Methanol durch tropfenweise Zugabe von 7,3 ml Thionylchlorid erhalten, R_f = 0,30 (System N8).

b) rac-3-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-2-methyl-propansäuremethylester
wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,072 g rac-3-Amino-2-methyl-propansäuremethylester-hydrochlorid erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 97:3 gereinigt, R_f = 0,31 (System N6).

c) rac-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-me thyl-propansäuremethylester
wird analog Beispiel 1 c) aus 1,542 g rac-3-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-2-methyl-propansäuremethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0,66 (System N6).

Beispiel 32: N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 2,6 g (6 mMol) des in Beispiel 29 beschriebenen Esters in 30 ml Methanol wird mit 35 ml wässriger Natronlauge (20 %) versetzt und solange unter Rückfluss und Rühren zum Sieden erhitzt (ca. 35-40 Std.), bis der Ausgangsester im DC (System B6) nicht mehr nachzuweisen ist. Die Lösung wird klar filtriert, das Methanol wird im Vakuum abgedampft und die verbleibende wässrige Lösung mit conc. Salzsäure auf pH 1-2 gebracht. Das ausgefallene Produkt wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase abgetrennt, mit Sole gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels isolierte Rohprodukt wird mittels eines Gemisches Methylenchlorid 360 ml, Methanol 40 ml, Wasser 4 ml, Essigsäure 2 ml flashchromatographisch gereinigt. Die einheitlich nur das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt eingedampft und ergeben die Titelverbindung als farblosen Schaum, der im DC (System wie oben erwähnt) einen R_f-Wert von 0,33 aufweist.

Beispiel 33: N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 6,5 g (17 mMol) rohem N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(5hydroxypentyl)-n-valeriansäureamid und 6,8 g (20,4 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 70 ml o-Xylol wird analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (System B6) gereinigt. Die das Produkt (R_f-Wert 0,20) enthaltenden Fraktionen werden eingedampft. Aus dem so isolierten Ammoniumsalz der Titelverbindung wird das freie Tetrazol mittels 1N Salzsäure freigesetzt und mit Aethylacetat extrahiert. Man erhält so die Titelverbindung als gelblichen, glasartigen Feststoff vom R_f-Wert 0,20 (System B6), der aus Ethylacetat kristallin erhalten wird, Smp. 117-118°.
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(5-Hydroxypentyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl
Eine Lösung von 6,8 g (25 mMol) 4-Brommethyl-2′-cyanobiphenyl und 12,9 g (125 mMol) 5-Amino-1-pentanol in 50 ml 1,4-Dioxan wird 2-3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 23 a) unter Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel ergibt die Titelverbindung als Hydrochlorid vom Smp. 189-190° (aus 2-Propanol).

b) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(5-hydroxypentyl)-n-valer iansäureamid
Aus 5,1 g (17,3 mMol) der Verbindung 33 a) und 2,3 g (19 mMol) n-Valerylchlorid erhält man unter Verwendung von 9 ml Ethyldiisopropylamin und 50 ml Methylenchlorid analog Beispiel 26b) die Titelverbindung als Oel vom R_f 0,36 (System B7), welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 34: N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3,390 g rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-butansäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt, R_f = 0,30 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-butansäure-ethyle ster
wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 4,634 ml rac-3-Amino-butansäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0,25 (System N6).

b) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-buta nsäure-ethylester
wird analog Beispiel 1 c) aus 7,070 g rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]butansäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99: 1 gereinigt, R_f = 0,36 (System N6).

Beispiel 35: N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

2,194 g rac-N- [(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl] -N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutansäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH gereinigt, R_f = 0,48 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methyl-bu tansäure-ethylester
wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,180 g rac-2-Aminomethyl-3-methyl-butansäure-ethylester (Miyazaki et al. J. pharm. Soc. Jpn. 77, 415 (1957)) erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 97:3 gereinigt, R_f = 0,48 (System N6).

b) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methyl-butansäure-ethylester
wird analog Beispiel 1 c) aus 2,519 g rac-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methyl-butansäureethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99: 1 gereinigt, R_f = 0,67 (System N6).

Beispiel 36: N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

980 mg rac-N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methyl-bütansäureethylester werden in 3,1 ml 2N NaOH während 72 Stunden auf 100° erhitzt. Neutralisieren mit 3,1 ml 2N HCl und extrahieren mit CH_2Cl_2 liefert das Produkt, R_f = 0,30 (System N8).

Beispiel 37: (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

4,2 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester werden in 40 ml Xylol mit 5,7 g Tri-n-butylzinnazid während 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Darauf wird zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wird anschliessend in 40 ml Dioxan aufgenommen, mit 400 mg Palladiumkohle (5%) versetzt und unter Normaldruck bis zur Sättigung hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingedampft, in Ether aufgenommen und das Produkt mit 18 ml 1N NaOH und 100 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und nach Ansäuern mit einem Ueberschuss an 1N Salzsäure mit Essigester extrahiert. Umkristallisieren aus Diisopropylether liefert das reine Produkt vom Smp. 116-117°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester
4,38 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 8,03 g (L)-Valinbenzylester-Toluolsulfonsäuresalz und 25 g Molekularsieb 5A werden in 80 ml Tetrahydrofuran während 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0° abgekühlt. Es werden 2, 19 g Natriumcyanoborhydrid (90%), gelöst in 10 ml Methanol, zugegeben, 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das Reaktionsgemisch wird darauf filtriert, das Filtrat eingeengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit einem Ueberschuss konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Produkt wird als Hydrochlorid ausgefällt und abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Hexan 1:1 erhält man das reine Produkt vom Smp. 153-155°.

b) N-Valeryl-N-[(2'cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylest er
5,5 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester-Hydrochlorid, 4,33 g Diisopropylethylamin und 3 ml Valerylchlorid werden bei Raumtemperatur während 36 Stunden gerührt und anschliessend zur Trockene einge-

dampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, Mit Natriumbicarbonat und Sole gewaschen. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Beispiel 38:

In analoger Weise wie vorstehend beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

1. N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
2. N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
3. N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
4. N-(8-Hydroxyokt-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
5. N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
6. N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
7. N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
8. N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
9. N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin; und
10. N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin.

Beispiel 39: N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3.75 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-c yclopentan-1-carbonsäure-ethylester werden in 200 ml Xylol mit 10.4 g Tri-n-butylzinnazid versetzt und während 41 h zum Rückfluss erhitzt. Darauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml 2N NaOH-Lösung aufgenommen und 3 mal mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird sodann mit 30 ml 4N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Produkt wird durch Eindampfen der zuvor über Na_2SO_4 getrockneten organischen Phase als farbloser Schaum erhalten, R_f= 0.53 (System N 8). MS (FAB): m/e 490 (M^++H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 1-Aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester wird erhalten durch hydrieren von 33 g 1-Cyano-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester (Alfred Bader Chemicals) in 330 ml Ethanol, der ca. 4% Ammoniak enthält, in Gegenwart von 10 g Raney-Nickel bei 45°C und unter Normaldruck. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird das Produkt durch Destillation erhalten, Sdp. 71-74°C bei 0.75 mbar.

b) N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.15 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 4.15 g 1-Aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2/-MeOH (99.5:0.5) gereinigt, R_f = 0.38 (System N 6).

c) N-[(2′-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 c) aus 4.70 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R_f = 0.69 (System N 6).

Beispiel 40: N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.979 g N-[(2′-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-am inomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4 ml 2 N NaOH-Lösung versetzt und während 23 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 4.5 ml 2N Salzsäure wird eingedampft und das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 isoliert, R_f = 0.35 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H).

Beispiel 41: N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.661 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amin o-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0.33 (System N 8) für die Säure und R_f = 0.67 (System N 8) für den Ester. MS (FAB): m/e 462 (M^++H), 484 (M^++Na) bzw. m/e 490 (M^+ +H), 512 (M^++Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-[2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohex an-1-carbonsäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brommethyl-2′-cyano-biphenyl und 2.055 g 3-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester in Gegenwart von N-Methylmorpholin bei 10 minütigem Erhitzen auf 160°C erhalten. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 9: 1 gereinigt, R_f = 0.73 (System N 8).

b) rac-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3- amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 c) aus 0.766 g rac-3-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-eth ylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R_f = 0.56 (System N 6).

Beispiel 42: cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

2.700 g cis-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-amino-cycl ohexan-1carbonsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. R_f = 0.40 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) cis-4-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carb onsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.145 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 5.137 g 4-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R_f = 0.18 (System N 6).

b) cis-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-amino-cycl ohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1c aus 2.540 g cis-4-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0.32 (System N 6).

Beispiel 43: cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

1.350 g rac-cis-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0.53 (System N 8). MS (FAB): m/e 490 (M^++H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-cis-2-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1- carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.145 g 2′-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 5.137 g rac-cis-2-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99:1 gereinigt, R_f = 0.24 (System N 6).

b) rac-cis-N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel Ic) aus 2.110 g rac-cis-2-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0.35 (System N 6).

Beispiel 44: cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

649 mg rac-cis-N-[(2′-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminocyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden zusammen mit 10 ml Ethanol und 2 ml 2 N NaOH während 18 Std. auf 80° erhitzt. Die Mischung wird mit 2 ml 2 N HCl neutralisiert und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH (95:5) gereinigt, R_f = 0.30 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H), 484 (M^++Na).

Beispiel 45: N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3.28 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2- ethyl-buttersäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. R_f=0.52 (System N 8). MS (FAB): m/e 492 (M^++H), 514 (M^++Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 2-Aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird erhalten durch hydrieren von 12.83 g 2-Ethyl-2-cyano-buttersäure-ethylester (Pfaltz . Bauer Inc.) in 130 ml Ethanol, der 4% Ammoniak enthält, in Gegenwert von 4 g Raney-Nickel bei 44°C und unter Normaldruck. Nach Abtrennen vom Katalysator wird im Vakuum eingedampft und die dabei zurückbleibende Flüssigkeit im Vakuum destilliert. Sdp. 60-61°C bei 0.70 mbar.

b) N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethyl-butt ersäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brommethyl-2′-cyano-biphenyl und 4.332 g 2-Aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester analog Beispiel 41 a) erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 97:3 gereinigt, R_f = 0.54 (System N 6).

c) N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2- ethyl-buttersäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 3.256 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl) methyl]-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 99: 1 gereinigt, R_f = 0.67 (System N 6).

Beispiel 46: N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

4.21 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dime thylpropionsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 9: 1 gereinigt, R_f = 0.60 (System N 8). MS (FAB): m/e 464 (M^++H), 486 (M^++Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethyl-propi onsäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2′-cyano-biphenyl und 3.630 g 3-Amino-2,2-dimethylpropionsäure-ethylester analog Beispiel 41a) erhalten und als Rohprodukt weiterverwendet, R_f = 0.54 (System N 6).

b) N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dime thyl-propionsäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 3.36 g N-[(2′-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester erhalten und extraktiv gereinigt, R_f = 0.63 (System N 6).

Beispiel 47: N-[2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl]N-pentanoyl-N-(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.507 g N-[(2′-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-am inomethylcyclopentan-1-carbonsäure wird in 4 ml DMF gelöst und mit 0.210 g Tyramin-hydrochlorid, 0.225 ml Hünig-Base und 0.164 g HOBT versetzt. Das Gemisch wird auf O°C gekühlt und es werden 0.274 g EDCI hinzugefügt. Nach 48 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 75 ml Essigester aufgenommen und mit 25 ml 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum von den Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0.43 (System N 8). MS (FAB): m/e 581 (M^++H), 603 (M^++Na).

Beispiel 48: (S)-N-[1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-(2′-(1H-tetrazol-5-yl)bi-phenyl-4-ylmethyl]-amin

0,5 g der Verbindung aus Beispiel 16, 0,21 g Tyramin Hydrochlorid, 0,225 ml N-Aethyldiisopropylamin, 0,164 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0,296 g Dicyclohexylcarbodiimid werden während 48 h in 4 ml DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand während 1 h in einem Gemisch von 4 ml CH_2Cl_2-MeOH-AcOH 94:3:3 verrührt. Nach Eindampfen wird mittels Flashchromatographie aufgetrennt (100 g, System N6). Nach Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das Produkt als amorphes Pulver. FAB-MS: m/e = 555 $(M+H)^+$.

Beispiel 49: (S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Ausgehend von 240 mg N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leuci nmethylester und 399 mg Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B2) das Produkt erhalten. Smp. 122-124°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester ausgehend von 2,5 g 2′-Cyanbiphenyl-4-carbaldehyd, 4,39 g (L)-tert.-Leucinmethylester Hydrochlorid, 895 mg Natriumcyanoborhydrid (85 %) und 12,5 g Molekularsieb 5A und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. (DC-System N2) R_f-Wert: 0,58.

b) N-Valeryl-N-[(2′-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester ausgehend von 1,2 g N-(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester, 0,65 ml Triethylamin und 0,565 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N4). (DC-System N3) R_f-Wert: 0,56.

Beispiel 50: (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,8 g N-Valeryl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester wird erhalten analog Beispiel 3 ausgehend von 4,4 g N-Valeryl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin die in MeOH/HCl verestert werden. Flashchromatographie (Essigester/Hexan 1:3). FAB-MS: m/e = 450 $(M+H)^+$.

Beispiel 51: (S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,8 g N-Valeryl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L) - valinmethylester werden in 30 ml THF gelöst, bei 5°C mit 83 mg Lithiumborhydrid versetzt und während 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure auf pH 2 gestellt, wobei eine weisse Fällung eintritt. Es wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und schliesslich mittels Flashchromatographie aufgetrennt (CH_2Cl_2-MeOH 5: 1). FAB-MS:m/e = 422 $(M+H)^+$.

Beispiel 52: N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3,3 g (7,5 mMol) rohes N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valeriansäureamid und 3,0 g (9 mMol) Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung, die durch Flashchromatographie (Toluol-Methanol 4: 1) noch gereinigt wird, als dickflüssiges Oel, R_f 0,50 (System B6).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(4-Phenoxybutyl)-aminomethyl]-2′-cyanobiphenyl.
Analog Beispiel 23a erhält man aus 4-Phenoxybutylamin die Titelverbindung, deren Hydrochlorid bei 103-104° schmilzt (aus Isopropanol-Aethylacetat).

b) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valer iansäureamid.
Analog Beispiel 23b erhält man aus der unter a) beschriebenen Verbindung die Titelverbindung als gelbes Oel vom R_f-Wert 0,71 (System B7), das roh weiterverwendet wird.

Beispiel 53: N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 werden 11,0 g (21 mMol) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-phenylglycin-benzylester mit 8,5 g (25,5 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 60 ml o-Xylol umgesetzt und anschliessend 3 Stunden mit 100 ml 2-n.KOH hydrolysiert. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit 2-n.Salzsäure und Extraktion mit Toluol erhält man die rohe Titelverbindung, die aus wenig Toluol kristallin erhalten wird. Die so erhaltenen Kristalle vom Smp. 145-148 ° enthalten 1/3 Mol-Aequivalent Toluol.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) rac. N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-phenylglycin-benzylester
24,8 g (60 mMol) rac. Phenylglycin-benzylester-tosylat und 8,2 g (30 mMol) 4-Brommethyl-2′-cyanobiphenyl werden zusammen mit 15,5 g Diisopropylethylamin (Hünigbase) in 60 ml DMF 2 Stunden unter Rühren bei 80° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eiswasser gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Das Aethylacetat wird abgetrennt und mit 2-n.Salzsäure verrührt. Das ölig ausfallende Hydrochlorid der Titelverbindung wird abgetrennt, mit Sodalösung in die Base übergeführt und roh weiterverwendet (R_f 0,65 in System B7).

b) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-phenylglycin-ben zylester
9,4 g (21,7 mMol) der rohen, unter a) beschriebenen Verbindung wird zusammen mit 5,7 g (44 mMol) Hünigbase in 45 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,14 g (26 mMol) Valeriansäurechlorid versetzt. Die Lösung wird 30-40 Stunden stehen gelassen. Aufarbeitung analog Beispiel Ic ergibt die rohe Titelverbindung als dickflüssiges Oel mit Rf-Wert 0,73 (System B7), welches roh weiterverwendet wird.

Beispiel 54: (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 21,1 g (40 mMol) N-[(2′-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 210 ml Methanol wird unter Zusatz von 4 g Pd/C (10 %) bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert (24 Stunden). Durch Filtration und Eindampfen der Lösung erhält man die rohe Säure. Sie wird zwischen 80 ml 2-n.Kalilauge und 50 ml Aether verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, sauer gestellt und die Titelverbindung durch Extraktion mit Ethylacetat isoliert. Sie wird aus Ethylacetat kristallin erhalten und zeigt einen Schmelzintervall von 105-115 ° und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ -69,95°±0,05° (c = 1 % in Methanol).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl] -(L)-valinbenzylester
Eine Lösung von 13,6 g (50 mMol) 4-Brommethyl-2′-cyanobiphenyl, 22,8 g (60 mMol) (L)-ValOBz-Tosylat und 34 ml Hünigbase in 100 ml DMF wird 1 Stunde bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Durch Waschen des Extraktes mit wässriger Kalium-

bicarbonatlösung, Trocknen und Eindampfen erhält man die rohe Titelverbindung als Oel, das ein Hydrochlorid vom Smp. 172-173° bildet.

b) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzyle ster
6,2 g (15,5 mMol) N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl] -(L)-valinbenzylester und 8,0 ml Hünigbase, gelöst in 50 ml Methylenchlorid werden unter Rühren mit 2,3 ml Valeriansäurechlorid versetzt und analog Beispiel 29b weiterbearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung als gelbes Oel, das roh weiterverarbeitet wird (R_f-Wert 0,51, Toluol-Methanol 19: 1)

c) (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin
6,6 g (13,6 mMol) roher N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester und 6,0 g (18 mMol) Tributylzinnazid werden in 75 ml o-Xylol 48 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach 24 Stunden erfolgt ein Zusatz von 2,0 g Tributylzinnazid. Aufarbeitung analog Beispiel 23 unter Verwendung von 110 ml 1-n.Kalilauge während 20 Minuten ergibt die Titelverbindung als gelbliches Oel, das einen R_f-Wert von 0,40 (System S2) und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ - 36,6° (c = 1 % in Methanol) aufweist.

Beispiel 55: (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 91 g (ca. 100 mMol) rohem N-[(2′-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 300 ml Dioxan wird bei 60° mit 300 ml 1-n.Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei 60° gehalten. Das Dioxan wird hierauf im Vakuum abgedampft und die wässrige Phase mit 2-n.Kalilauge alkalisch gestellt. Neutrale Teile werden mit Aether extrahiert. Die Wasserphase ergibt durch Ansäuern und Extraktion mit Ethylacetat die rohe Titelverbindung als Oel (R_f 0,40 im System S2).
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[(2′-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl] - (L)-valinbenzylester
Analog Beispiel 57a erhält man aus 4-Brommethyl-2′-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl die Titelverbindung (R_f 0,78 im System B6), die roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2′-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester
Die unter a) erwähnte Verbindung wird mit 2,5 Aequivalenten Valeriansäurechlorid und 5 Aequivalenten Hünigbase in Methylenchlorid analog Beispiel 29b umgesetzt und aufgearbeitet. Die so erhaltene Titelverbindung wird roh weiterumgesetzt.

Beispiel 56: N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 2,1 g (4,2 mMol) 2-Amino-N-butyryl-2-methyl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)methyl]-propansäurebenzylester in 20 ml Methanol wird unter Zusatz von 0,2 g Pd/C (10 %) bei 5 bar Anfangsdruck hydriert, bis der Ausgangsbenzylester im DC (System B6, S2) nicht mehr nachzuweisen ist. Durch Filtrarion, Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus CH_3CN erhält man die Titelverbindung vom Smp. 187-189°.
Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 2-Amino-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-propansäure-benzylester
Analog Beispiel 29a erhält man unter Verwendung von 2-Amino-2-methyl-propansäurebenzylester-tosylat die Titelverbindung, die ein Hydrochlorid vom Smp. 200-202° (Ethylacetat-4-n.HCl in absolutem Ethanol) bildet.

b) 2-Amino-N-butyryl-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methylpropansäure-benzylester
Eine Lösung von 6,3 g (15 mMol) des Hydrochlorids der unter a) beschriebenen Verbindung und 10,2 ml (60 mMol) Hünigbase in 60 ml Methylenchlorid wird mit 1,8 g (16 mMol) Buttersäurechlorid versetzt und über Nacht gerührt. Durch weitere Zusätze von Säurechlorid und Hünigbase wird die Reaktion vervollständigt. Aufarbeitung analog Beispiel 23b ergibt die Titelverbindung, die roh weiterumgesetzt wird.

c) 2-Amino-N-butyryl-2-methyl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl 4-yl)-methyl]-propansäure-benzylester
Aus der unter b) beschriebenen Verbindung (6 g, roh) und 5,2 g Tributylzinnazid in 50 ml o-Xylol erhält man analog Beispiel 23 die Titelverbindung vom Smp. 203-204° (aus Ethylacetat).

Beispiel 57: N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 33 erhält man aus N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeriansäureamid die Titelverbindung vom Smp. 110-111° (aus Ethylacetat).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 4-[N-(4-Hydroxybutyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl
Analog Beispiel 33a) erhält man unter Verwendung von 4-Aminobutanol die Titelverbindung als Oel (R_f 0,18 in System B7), das roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeriansäureamid
Analog Beispiel 33b) erhält man aus der unter a) beschriebenen Verbindung die Titelverbindung als Oel (R_f 0,37) das roh weiter umgesetzt wird.

Beispiel 58: (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin

Eine Lösung von 4,5 g (8 mMol) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl(L)-valinbenzylester und 3,4 g (10,4 mMol) Tributylzinnazid in 50 ml Xylol wird 20 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 54 und "flash"-Chromatographische Reinigung (Toluol-Methanol 4: 1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Schaum (R_f-Wert 0,57, System S2).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 3'-Brom-4'-methyl- 1,1'-biphenyl-2-carbonitril
Eine Suspension von 21,0 g (0,157 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 800 ml Tetrachloräthan wird mit 25,0 g (0,129 Mol) 4'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitril versetzt und unter Rühren auf 60° Innentemperatur gebracht. Sobald das Aluminiumchlorid in Lösung gegangen ist, wird bei 60° Innentemperatur eine Lösung von 20,7 g (0,129 Mol) Brom in 100 ml Tetrachloräthan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 60° gerührt. Nach Zusatz von weiteren 6,2 g Aluminiumchlorid und Erwärmen auf 60-70° lässt sich in DC (Toluol) kein Ausgangsmaterial mehr feststellen. Das Reaktionsgemisch wird hierauf unter Eiskühlung mit 20 ml conc. Salzsäure zersetzt, die organische Phase abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der dunkle Rückstand wird in Aethylacetat gelöst, mit Wasser und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch gereinigt, wodurch 22,0 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden, Smp. 104-106° (aus Cyclohexan).

b) 3'-Brom-4'-brommethyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitril
In eine Lösung von 8,9 g (0,033 Mol) 3'-Brom-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitril in 900 ml Tetrachloräthan werden nach Zugabe von 0,1 g Benzoylperoxid unter UV-Bestrahlung bei 100-110° 5,6 g (0,035 Mol) Brom, gelöst in 20 ml Tetrachloräthan, getropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Aethylacetat umkristallisiert und ergibt 4,1 g der Titelverbindung vom Smp. 152-153°.

c) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzyleste r
Eine Lösung von 4,63 g (12,2 mMol) (L)-Valinbenzylester-tosylat und 4,8 ml Hünig-Base in 20 ml DMF wird mit einer Lösung von 3,3 g (9,4 mMol) der unter b) beschriebenen Verbindung versetzt und 4 Stunden bei 100° gerührt. Aufarbeitung analog Beispiel 54a und "flash"-chromatographische Reinigung (n-Hexan-Ethylacetat 4: 1) führen zur Titelverbindung als rotbraunem Oel mit R_f 0,21 (n-Hexan-Ethylacetat 4: 1).

d) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valin benzylester
Aus der unter c) erwähnten Verbindung erhält man analog Beispiel 54b die Titelverbindung als gelbes Oel mit R_f 0,17 (n-Hexan-Ethylacetat).

Beispiel 59: (S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin

Eine Lösung von 2,4 g (4 mmol) N-[(3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 90 ml Dioxan wird unter Zusatz von 1,2 g Pd/C (10 %) bei 5 bar und Zimmertemperatur bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Nach dem Eindampfen der filtrierten Lösung wird der Eindampfrückstand in 2-n.Natronlauge gelöst, mit Aether extrahiert und die Wasserphase mit 2-n.Salzsäure sauer gestellt. Durch Extraktion mit

Ethylacetat, Trocknen und Eindampfen erhält man die Titelverbindung als farblosen Schaum (R_f 0,40, System S2), FAB-MS: m/e = 514 $(M+H)^+$.

Beispiel 60: N-(2-Acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

9,9 g (22 mMol) rohes N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid und 12,3 g (37 mMol) Tributylzinnazid werden in 100 ml Xylolgemisch 30 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der sich abscheidende Niederschlag wird nach dem Abkühlen durch Dekantieren isoliert und anschliessend durch Verrühren zwischen 100 ml Ether und 100 ml 1-n.Kalilauge in Lösung gebracht (3-4 Stunden). Aus der wässrigen, alkalischen Phase wird die Titelverbindung durch Ansäuern mit 2-n.HCl und Extraktion mit viel Ethylacetat isoliert und durch "flash"-Chromatographie (System S2) gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung als Feststoff mit einem Schmelzintervall von 74-80°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[2-2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylamino)ethyl]-acetamid
Aus 9,2 g (90 mMol) 2-Aminoethylacetamid und 8,1 g (30 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl in 100 ml Dioxan erhält man analog Beispiel 23a die Titelverbindung als Oel, das roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2-Acetylamino-ethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid
Eine Lösung von 4,2 g (8,8 mMol) der unter a) erwähnten Verbindung und 5,0 ml Hünig-Base in 40 ml Methylenchlorid wird mit 2,4 g (20 mMol) Valeriansäurechlorid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 23b und "flash"-chromatographische Reinigung (n-Hexan-Ethylacetat 4:1)ergeben die Titelverbindung als gelbes Oel mit R_f 0,17 (n-Hexan-Ethylacetat 4:1).

Beispiel 61: N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,490 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure wird in 20 ml 1-Butanol gelöst, mit Molekularsieb 4Å sowie 0,5 ml 4N Salzsäure versetzt und 48 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,73 (System N8). MS(FAB): $^m/_e$ 518 (M^+H), 540 (M^+Na).

Beispiel 62: N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

8,70 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclohexan-1carbonsäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,66 (System N8). MS (FAB): $^m/_e$ 504 (M^+H), 526 (M^+Na), 542 (M^+K).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 1-Aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester wird erhalten durch hydrieren von 72,08g 1-Cyano-cyclohexan-1-carbonsäureethylester (T. Kurihara et al. Tet. Lett. 1976, 2455) in 600 ml Aethanol, der ca. 4 % Ammoniak enthält, in Gegenwart von 20 g Raney-Nickel bei 45°C und unter Normaldruck. Nach Entfernen des Katalysators und Lösungsmittels wird das Produkt durch Destillation erhalten, Siedepunkt 72-75°C bei 0,3 mbar.

b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester wird analog Beispiel 41a) aus 5,422 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl und 9,264 g 1-Aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 97,5:2,5 gereinigt, R_f = 0,67 (System N6).

c) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-1 - carbonsäureethylester wird analog Beispiel 1c) aus 7,12 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclohexan-1-carbonsäureethylester erhalten und extraktiv gereinigt, R_f = 0,68 (System N6).

Beispiel 63: N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,507 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure wird analog Beispiel 48 mit 0,214 g Benzylamin umgesetzt und das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,49 (System N8). MS (FAB): $^m/_e$ 551 (M^+H), 573 (M^+Na).

Beispiel 64: N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

1,146 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4,66 ml 2N NaOH-Lösung versetzt und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 4,66 ml 2N Salzsäure wird eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2-MeOH 80:20 isoliert, R_f = 0,38 (System N8). MS (FAB): $^m/_e$ 486 (M^++Na), 502 (M^++K).

Beispiel 65: (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.34 g N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl] - (L)-valin-benzylester und 0.17 g Palladiumkohle (10%) werden in 10 ml Tetrahydrofuran unter Normaldruck 20 Stunden bis zur Sättigung hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (25 g Kieselgel, Fliessmittel B1) gereinigt. Amorphes Produkt FAB-MS:m/e = 424 ($M+H^+$).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carboethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-ben zylester

10.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester werden in 150 ml Chloroform gelöst und bei 0° mit 8.2 ml Diisopropylethylamin versetzt. Man gibt 2.4 ml Chlorameisensäureethylester zu und erhitzt während 3 Stunden zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.1 M-Salzsäure und Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Amorphes Produkt. DC (System N3) R_f-Wert: 0.45.

b) N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methy l]-(L)-valin-benzylester

10.0 g N-Carboethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-ben zylester und 9.2 g Tributylzinnazid werden in 150 ml Xylol 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und der Rückstand während 15 Minuten in 5M etherischer Salzsäure verrührt. Man engt wieder ein, löst den Rückstand in Ether und extrahiert mit kalter 4M Kalilauge. Die Wasserphase wird sauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Diese Essigesterphase wird mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (250 g Kieselgel, Fliessmittel N6) gereinigt. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f-Wert: 0.22.

Beispiel 66: (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 0.14 g N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.07 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS: m/e = 438 ($M+H^+$).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carbopropoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin -benzylester ausgehend von 1.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 0.8 ml Diisopropylethylamin und 0.34 ml Chlorameisensäurepropylester und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N2) R_f-Wert: 0.38.

b) N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methy l]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.04 g N-Carbopropoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 1.1 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f-Wert: 0.21.

Beispiel 67: (S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 0.40 g N-Carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.20 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS: m/e = 452 ($M+H^+$).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carbobutoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin -benzylester ausgehend von 1.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 0.8 ml Diisopropylethylamin und 0.34 ml Chlorameisensäurebutylester und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N2) R_f-Wert: 0.41.

b) N-Carbobutoxy-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]- (L)-valin-benzylester ausgehend von 1.05 g N-Carbobutoxy-N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 1.05 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f-Wert: 0.17.

Beispiel 68: (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 2.40 g N-Carbomethoxy-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.50 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS: m/e = 410 ($M+H^+$).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carbomethoxy-N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin -benzylester ausgehend von 4.0 g N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 3.3 ml Diisopropylethylamin und 0.78 ml Chlorameisensäuremethylester und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N3) R_f-Wert: 0.34.

b) N-Carbomethoxy-N-[(2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl] -(L)-valin-benzylester ausgehend von 3.21 g N-Carbomethoxy-N-[(2′-Cyanobiphenyl-4-yl) methyl]-(L)-valin-benzylester und 3.50 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f-Wert: 0.26.

Beispiel 69:

In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben kann man auch das N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f-Wert: 0,47 (System N8)] herstellen.

Beispiel 70:

In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben kann man auch das N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f-Wert: 0,61 (System N8)] herstellen.

Beispiel 71:

In analoger Weise wie in Beispiel 64 beschrieben kann man auch das N-(2-Carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f-Wert: 0,39 (System N8)] herstellen.

Beispiel 72:

In analoger Weise wie in Beispiel 40 beschrieben kann man auch das N-(2-Carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] -amin [R_f-Wert: 0,33 (System N8)] herstellen.

Beispiel 73:

Eine Lösung von 1,5 g (2,8 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in 20 ml Dioxan wird unter Zusatz von 0,3 g Pd/C (10%) in analoger Weise wie in Beispiel 56 beschrieben hydriert. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; System S2) erhält man das N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines Schaumes [R_f-Wert: 0,29 (System S2)].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) Ein Gemisch aus 2,72 g (10 mmol) 4-Brommethyl-2′-cyano-biphenyl, 2,63 g (12 mmol) 1-Aminocyclopentancarbonsäurebenzylester, 3,4 ml (20 mmol) Hünigbase und 10 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren 2 Stunden auf 130 bis 140° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser gegossen. Durch Extraktion mit Ethylacetat erhält man das rohe N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin, das ein zwischen 180 und 182° (Ethanol/Diethylether) schmelzendes Hydrochlorid bildet.

b) Eine Lösung von 2,9 g (6,5 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin-hydrochlorid und 4,4 ml (26 mmol) Hünigbase in 50 ml Ethylacetat wird mit 1,1 g (9 mmol) Pentanoylchlorid versetzt und das Gemisch 15 Stunden bei 25 bis 30° gerührt. Nach Zusatz von weiteren 0,5 g Pentanoylchlorid wird weitere

8 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 10 ml wässriger Ammoniaklösung (5%) versetzt und 0,5 Stunden gerührt. Die Ethylacetatphase wird abgetrennt, nacheinander mit 2 N-Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin in Form eines braunen Oels [R_f-Wert: 0,53 (System B7)], das in roher Form weiterumgesetzt wird.

c) Ein Gemisch aus 3,2 g (6,5 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin, 3,3 g (9,8 mmol) Tributylzinnazid und 35 ml o-Xylol wird 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung des Gemisches in analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben ergibt das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines gelben Oels [R_f-Wert: 0,37 (System S2)], das in roher Form weiterumgesetzt werden kann.

Beispiel 74:

Eine Lösung von 2,4 g (4,3 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in 40 ml Dioxan wird unter Zusatz von 0,5 g Pd/C (10%) in analoger Weise wie in Beispiel 73 beschrieben hydriert und aufgearbeitet. Man erhält so das N-(1-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form von farblosen Kristallen (aus Ethylacetat), die zwischen 134 und 136° schmelzen.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) Das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin, das ein zwischen 164 und 166° (Isopropanol) schmelzendes Hydrochlorid bildet, erhält man in analoger Weise wie in Beispiel 73a) beschrieben.

b) Eine Lösung von 2,9 g (6,8 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin und 4,4 ml (26 mmol) Hünigbase in 50 ml Ethylacetat wird mit 1,1 g (9 mmol) Pentanoylchlorid versetzt und das Gemisch 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml wässriger Ammoniaklösung (2 N) versetzt und 1 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 2 N-Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin in Form eines braunen Oels [R_f-Wert: 0,44 (Toluol/Methanol = 19:1)], das in roher Form weiterumgesetzt wird.

c) Ein Gemisch aus 3,3 g (6,5 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin, 4,1 g (12,3 mmol) Tributylzinnazid und 30 ml o-Xylol wird 44 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung des Gemisches in analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben ergibt das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form von hellbraunen Kristallen, die zwischen 189 und 190° (aus Ethylacetat/Diethylether) schmelzen.

Beispiel 75:

In analoger Weise wie in Beispiel 74 beschrieben kann man auch das N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [heller Schaum; R_f-Wert: 0,35 (System S2)] herstellen.

Beispiel 76:

170 mg (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylamino-pent-1-yl)N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 170 mg Palladium/Kohle (10%) versetzt und das Gemisch unter Normaldruck und bei Raumtemperatur bis zur Sättigung hydriert. Das Gemisch wird über Hyflo filtriert und das Filtrat eingedampft, wodurch das reine (S)-N-(5-Amino-1-carboxy-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines weissen Schaumes erhalten wird [MS (FAB): m/z = 465, $(M + H)^+$].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) 5,0 g (S)-2-Amino-6-benzyloxycarbonylamino-hexansäwebenzylester werden in 250 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird mit 4,33 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin versetzt und das Gemisch auf 80° erwärmt, 30 Minuten gerührt, mit 4,44 g 4-Brommethyl-2′-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl versetzt, 16 Stunden bei 80° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat aufgearbeitet. Die organische Phase wird getrocknet und mittels Flashchromatographie gereinigt (200 g Kieselgel; System N4). Das (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-[2′-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin wird in Form eines braunen Oels erhalten [R_f-Wert: 0,18 (System N3)].

b) 1,1 g (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-[2′-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt und mit 0,408 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und anschliessend mit 0,29 ml Pentanoylchlorid versetzt. Man rührt das Gemisch 15 Minuten in einem Eisbad und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird dann mit CH_2Cl_2 verdünnt, nacheinander mit 1 N-Natronlauge, 1 N-Salzsäure, Wasser und Sole gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (200 g Kieselgel; System N3) erhält man das (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines bräunlichen Oels [R_f-Wert: 0,34 (System N2)].

c) 1,07 g (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 15 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wird mit 1,5 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (7 N) versetzt und das Gemisch 4,5 Stunden bei 40° gerührt, eingedampft und mittels Flashchromatographie gereinigt (200 g Kieselgel; System N6). Man erhält so das (S)-N-(1 -Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f-Wert: 0,42 (System N7)].

Beispiel 77:

Ein Gemisch aus 3,64 g N-Butansulfonyl-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin, 5,0 g Tributylzinnazid und 20 ml o-Xylol wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml methanolischer Salzsäure (3 N) versetzt und das Gemisch 1 Stunde gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die Etherlösung wird mit 1 N-Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt (220 g Kieselgel; CH_2Cl_2/Aceton = 9:1). Kristallisation aus Pentan liefert das N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 121° (Zersetzung)].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) 3,0 g 1-Aminomethyl-1-ethoxycarbonyl-cyclohexan werden in 25 ml $CHCl_3$ gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 0,7 ml Butansulfonylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird nacheinander mit 1 N-Salzsäure und Wasser extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der gelbe harzige Rückstand, das rohe N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin [R_f-Wert: 0,64 (System N2)], kann ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt werden.

b) 3,75 g N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird mit einem Eisbad gekühlt und mit 309 mg Natriumhydrid-Dispersion (80% in Oel) versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden 3,5 g 4-Brommethyl-2′-cyano-biphenyl zugegeben. Das Gemisch wird 30 Stunden bei Raumtemperatur und dann 4 Stunden bei 60° gerührt und nach dem Abkühlen eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird nacheinander mit 1 N-Salzsäure und Wasser extrahiert, getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie des Rückstands (300 g Kieselgel; Hexan/tert.-Butylmethylether = 4:1) liefert das reine N-Butansulfonyl-N-(2′-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin in Form eines gelben Harzes [R_f-Wert: 0,46 (Hexan/tert.-Butylmethylether = 1:1)].

Beispiel 78:

1,8 g N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 50 ml Methanol/Wasser (1:1) aufgenommen. Das Gemisch wird mit 5,0 g Natriumhydroxid versetzt, 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Diethylether/Hexan liefert das reine N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 123° (Zersetzung)].

Beispiel 79:

In analoger Weise wie in Beispiel 77 beschrieben kann man auch das N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1 -yl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 104°) herstellen.

Beispiel 80:

In analoger Weise wie in Beispiel 78 beschrieben kann man auch das N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 137°) herstellen.

Beispiel 81:

In analoger Weise wie in Beispiel 77 beschrieben kann man auch das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin herstellen, ausgehend von (S)-2-Aminopropansäure-tert.-butylester.

Beispiel 82:

750 mg (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden 24 Stunden bei 0° mit salzsaurem Eisessig (1,9 N) behandelt. Eindampfen des Gemisches und Flashchromatographie des Rückstands (100 g Kieselgel; CH_2Cl_2/Ethylacetat/Toluol/Ameisensäure = 40:40:20:4) liefert das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines weissen amorphen Pulvers [Smp.: 90° (Zersetzung bei 127°)].

Beispiel 83:

In analoger Weise wie in den Beispielen 77 und 37 beschrieben kann man auch das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 103° (Zersetzung)] herstellen, ausgehend von (S)-2-Amino-3-methyl-butansäurebenzylester-p-toluolsulfonat.

Beispiel 84:

In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 177 bis 178°) herstellen.

Beispiel 85:

In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 183 bis 184°) herstellen.

Beispiel 86:

In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol1-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] -amin (Smp.: 179 bis 180°) herstellen.

Beispiel 87:

In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 130° (Zersetzung)] herstellen.

Beispiel 88:

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2′-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoylamin (Smp.: 66 bis 68°) herstellen.

Beispiel 89:

In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 303 bis 305°) herstellen.

Beispiel 90:

In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 108 bis 109°) herstellen.

Beispiel 91:

In analoger Weise wie vorstehend beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

1. (S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 124 bis 125°);
2. (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 86 bis 87°);
3. (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 77 bis 78°);
4. (S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
5. N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
6. N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
7. (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] -amin-hydrochlorid [R_f-Wert: 0,34 (CH_2Cl_2/CH_3OH/konzentriertes Ammoniak = 20:10:1)];
8. N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
9. N-(1-Benzyloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 203 bis 204°);
10. (S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: >300°);
11. N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
12. (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
13. (S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 109 bis 111 °);
14. (S)-N-(2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] -amin;
15. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin (Smp.: 78 bis 79°);
16. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 97 bis 98°);
17. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1 - yl] -N-pentanoylN-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 100 bis 110°);
18. (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 100°);
19. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 122°):
20. N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] -amin [R_f-Wert: 0,45 (CH_2Cl_2/CH_3OH = 4:1)];
21. N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] -amin [R_f-Wert: 0,64 (CH_2Cl_2/CH_3OH = 4:1)]; und
22. N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f-Wert: 0,32 (CH_2Cl_2/CH_3OH = 4:1)].

Beispiel 92:

Tabletten, enthaltend je 50 mg Wirkstoff, z.B. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 10000 Tabletten):

Wirkstoff	500,0 g
Lactose	500,0 g
Kartoffelstärke	352,0 g
Gelatine	8,0 g
Talk	60,0 g
Magnesiumstearat	10,0 g
Siliciumdioxid (hochdispers)	20,0 g
Ethanol	q.s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilkerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 93:

Lacktabletten, enthaltend je 100 mg Wirkstoff, z.B. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	100,00 g
Lactose	100,00 g
Maisstärke	70,00 g
Talk	8,50 g
Calciumstearat	1,50 g
Hydroxypropylmethylcellulose	2,36 g
Schellack	0,64 g
Wasser	q.s.
Dichlormethan	q.s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpresst und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Dichlormethan lackiert (Endgewicht der Lacktablette: 283 mg).

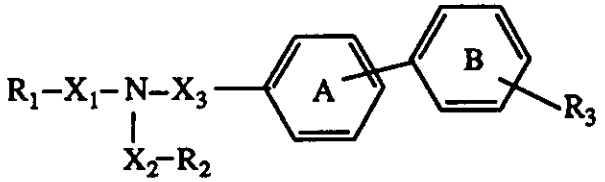
Beispiel 94:

In analoger Weise wie in den Beispielen 92 und 93 beschrieben können auch Tabletten und Lacktabletten, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung der Formel I, z.B. gemäss einem der Beispiele 1 bis 91, hergestellt werden.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Eine Verbindung der Formel



(I),

worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl- oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder -O-C(=O)- steht, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_3-C_7-Cycloalkenyl, Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen, C_2-C_{10}-Alkyliden oder C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden zusätzlich durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, und wobei C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; und wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind

durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; wobei mit "nieder" bezeichnete Reste und Gruppen bis und mit 7 Kohlenstoffatome enthalten; in freier Form oder in Salzform.

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden oder C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden zusätzlich durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, und wobei C_3-C_7-Cycloalkylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O-unterbrochen sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; in freier Form oder in Salzform.

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Nie-

deralkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 -CH_2- bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; und wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; in freier Form oder in Salzform.

4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_3-C_7-Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen C_3-C_7-Cycloalkyl-, C_3-C_7-Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 -CH_2- bedeutet; und R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl, in freier Form oder in Salzform.

5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen C_3-C_7-Cycloalkyl-, C_3-C_7-Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen X_1, R_1, R_2, und R_3 die in Anspruch 4 angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero)-aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie in Anspruch 4 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

6. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

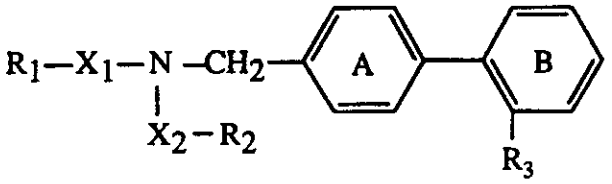
7. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

8. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_1-C_7-Alkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen X_1, R_1, R_2, R_3 die in Anspruch 7 angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie in Anspruch 7 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

9. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Variablen R_1, X_1, R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1-7 angegebenen Bedeutungen haben; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X_3 -CH_2- bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

10. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; die Variablen X_1, X_3, R_1, R_2 und R_3 die in Anspruch 7 bis 9 angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie in Anspruch 9 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

11. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel

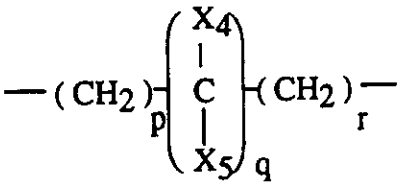


(Ia),

worin die Variablen R_1, X_1, X_2, R_2 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1-10 angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie in Anspruch 10 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

12. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2-C_6-Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; die Variablen R_1, X_1, R_2 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1-10 angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie in Anspruch 10 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

13. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin X_2 für die Gruppe der Formel



(Ib)

steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Nie-

deralkyl oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1, X_1 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1-7 angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

14. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen, wie C_4-C_5-Alkylen, stehen; oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen, wie C_5-C_6-Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1, X_1 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1-7 angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

15. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, wie C_3-C_5-Alkyl, oder Niederalkenyl, wie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam C_2-C_6-Alkylen, wie C_4-C_5-Alkylen, bedeuten; oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen, wie C_5-C_6-Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1-C_4-Alkoxy-C_2-C_5-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

16. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, wie C_3-C_5-Alkyl, oder Niederalkenyl, wie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1-C_4-Alkoxy-C_2-C_5-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

17. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, wie C_3-C_5-Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, wie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 und q sowie r für 0 stehen; R_2 Hydroxy, Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C_1-C_4-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C_1-C_4-alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C_1-C_4-Alkansulfonylamino, bedeutet; und R_3 Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

18. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl oder in zweiter Linie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl oder Imidazolyl-C_1-C_4-alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

19. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl oder in zweiter Linie C_3-C_5-Alkenyl bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für

1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl oder Imidazolyl-C_1-C_4-alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

20. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3 stehen oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

21. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-20, worin R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

22. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 and q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy, oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

23. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

24. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

25. Eine Verbindung der Formel Ia gemäss einem der Ansprüche 13-24, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, q 1 bedeutet und X_4 und X_5 unterschiedliche Bedeutungen haben, in freier Form oder in Salzform, in welcher das betreffende, die Variablen X_4 und X_5 aufweisende, asymmetrische C-Atom die S-Konfiguration hat.

26. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

27. N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

28. N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

29. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

30. N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

31. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
(S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und
(S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
jeweils in freier Form oder in Salzform.

32. *Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:*

N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin,
N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,
(R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl}-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-{1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl}-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,
N-(2-Acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(5-Amino-1-carboxy-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Benzyloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und
N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.

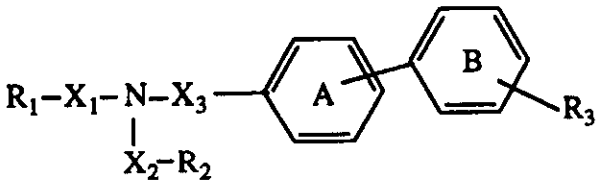
33. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

34. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 33, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung als Antihypertensivum.

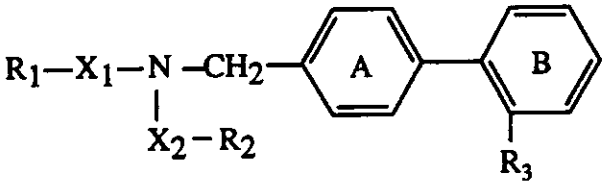
35. Ein pharmazeutisches Präparat, als Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 34, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

36. Ein antihypertensiv wirksames pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



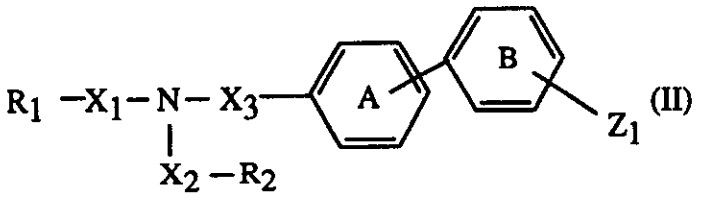
(I) oder



(Ia),

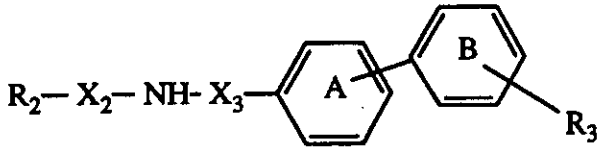
worin R_1, R_2, R_3, X_1, X_2 und X_3 sowie die Substituenten der Ringe A und B die jeweils in einem der Ansprüche 1-25 angegebenen Bedeutungen haben; in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



(II)

oder einem Salz davon, worin Z_1 einen in R_3 überführbaren Rest bedeutet, Z_1 in R_3 überführt oder
b) eine Verbindung der Formel R_1-X_1OH (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



(IIIb),

oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine ver-

fahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

38. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

39. Verfahren gemäss Anspruch 38 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

40. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 34, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

41. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 34, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats auf nicht-chemischem Wege.

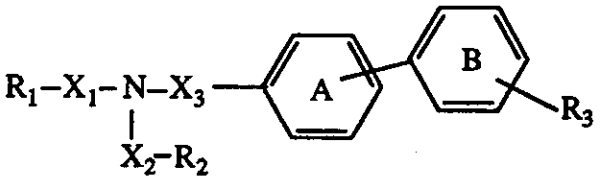
42. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-34, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines Antihypertensivums.

43. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-34, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von Herzinsuffizienz.

44. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-34, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von Erkrankungen, die durch Angiotensin-II-Aktivität verursacht werden.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

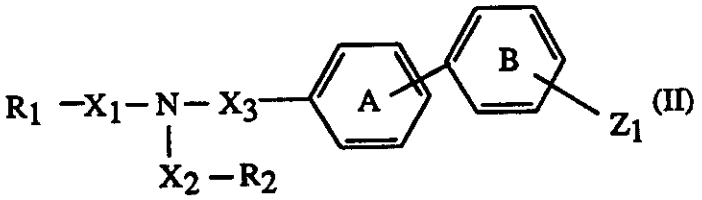


(I),

worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl- oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder -O-C(=O)- steht, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_3-C_7-Cycloalkenyl, Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen, C_2-C_{10}-Alkyliden oder C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden zusätzlich durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, und wobei C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen

oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; und wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; wobei mit "nieder" bezeichnete Reste und Gruppen bis und mit 7 Kohlenstoffatome enthalten; in freier Form oder in Salzform; dadurch gekennzeichnet, dass man

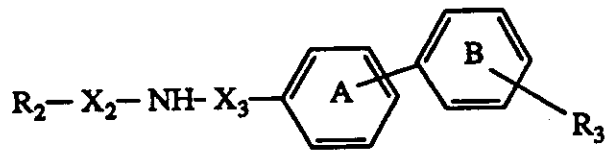
a) in einer Verbindung der Formel



(II)

oder einem Salz davon, worin Z_1 einen in R_3 überführbaren Rest bedeutet, Z_1 in R_3 überführt oder

b) eine Verbindung der Formel R_1-X_1OH (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



(IIIb)

oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhaltliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 von Carboxy verschieden ist und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man

(i) von einer Verbindung der Formel (II) ausgeht, worin Z_1 Cyano bedeutet, und diese mit HN_3 oder einem Alkalimetallsalz davon, mit einem Triniederalkylzinnazid oder Triphenylzinnazid umsetzt; oder

(ii) von einer Verbindung der Formel (II) ausgeht, worin Z_1 durch Triphenylmethyl, gegebenenfalls durch Nitro substituiertes Benzyl, Niederalkoxymethyl, Niederalkylthiomethyl, Triniederalkylsilyl, 2-Cyanoethyl, Niederalkoxyniederalkoxymethyl, Benzyloxymethyl oder Phenacyl geschütztes 5-Tetrazolyl bedeutet, und die Schutzgruppe abspaltet und,

wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss erhältliche Verbindung der Formel I, worin R_2 von Carboxy verschieden ist und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in eine Verbindung der Formel I überführt, worin R_2 Carboxy ist.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin worin R_1 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden oder C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden zusätzlich durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, und wobei C_3-C_7-Cycloalkylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxynieder-alkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; in freier Form oder in Salzform.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkenyl oder Phenyl oder einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen aromatischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aufweist, substituiertes C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet; R_2 Carboxy, Carboxy,

welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Amino, Amino, welches durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, Sulfamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 -CH_2- bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl ist; und wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R und gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, wobei Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, sowie, im Falle von (hetero-)aromatischen Resten, gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch Carboxy, Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkenyl oder Niederalkoxyniederalkinyl ableitet, durch Carbamoyl, Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_{10}-Alkyliden disubstituiert ist, wobei C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden gegebenenfalls durch -O- unterbrochen sind, durch Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen; in freier Form oder in Salzform.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_3-C_7-Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen C_3-C_7-Cycloalkyl-, C_3-C_7-Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen; R_2 Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 -CH_2- bedeutet; und R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl,

Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl, in freier Form oder in Salzform.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_2-C_{10}-Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen C_3-C_7-Cycloalkyl-, C_3-C_7-Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_2-C_{10}-Alkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen X_1, R_1, R_2, und R_3 die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie in Anspruch 5 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder
-O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono-

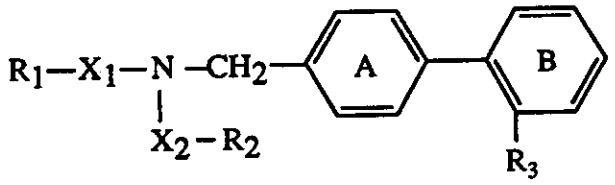
oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X_2 C_1-C_{10}-Alkylen oder C_1-C_7-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von C_1-C_{10}-Alkylen bzw. C_1-C_7-Alkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen X_1, R_1, R_2, R_3 die in Anspruch 8 angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie in Anspruch 8 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

10. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin die Variablen R_1, X_1, R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1-8 angegebenen Bedeutungen haben; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X_3 $-CH_2-$ bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

11. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2-C_6-Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; die Variablen X_1, X_3, R_1, R_2 und R_3 die in Anspruch 8 bis 10 angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie in Anspruch 10 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

12. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel

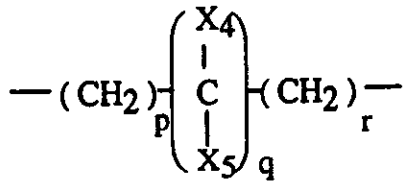


(Ia),

worin die Variablen R_1, X_1, X_2, R_2 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1 oder 3-11 angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie in Anspruch 11 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

13. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2-C_6-Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen bedeutet; die Variablen R_1, X_1, R_2 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1 oder 3-11 angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie in Anspruch 11 angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

14. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin X_2 für die Gruppe der Formel



(Ib)

steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1, X_1 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1 oder 3-8 angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

15. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen, wie C_4-C_5-Alkylen, stehen; oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen, wie C_5-C_6-Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1, X_1 und R_3 die jeweils in einem der Ansprüche 1 oder 3-8 angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

16. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, wie C_3-C_5-Alkyl, oder Niederalkenyl, wie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam C_2-C_5-Alkylen, wie C_4-C_5-Alkylen, bedeuten; oder X_2 C_3-C_7-Cycloalkylen, wie C_5-C_6-Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1-C_4-Alkoxy-C_2-C_5-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

17. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, wie C_3-C_5-Alkyl, oder Niederalkenyl, wie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C_1-C_4-Alkyl, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1-C_4-Alkoxy-C_2-C_5-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

18. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, wie C_3-C_5-Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, wie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 und q sowie r für 0 stehen; R_2 Hydroxy, Nie-

deralkoxy, wie C_1-C_4-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C_1-C_4-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C_1-C_4-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C_1-C_4-alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C_1-C_4-Alkansulfonylamino, bedeutet; und R_3 Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

19. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl oder in zweiter Linie C_3-C_5-Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl oder Imidazolyl-C_1-C_4-alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

20. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl oder in zweiter Linie C_3-C_5-Alkenyl bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, Phenyl-C_1-C_4-alkyl oder Imidazolyl-C_1-C_4-alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C_1-C_4-alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

21. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3 stehen oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

22. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

23. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy, oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

24. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin $_1$ C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

25. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 C_3-C_5-Alkyl bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1-C_4-Alkyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2-C_5-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

26. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia gemäss einem der Ansprüche 14-25, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, q 1 bedeutet und X_4 und X_5 unterschiedliche Bedeutungen haben, in freier Form oder in Salzform, in welcher das betreffende, die Variablen X_4 und X_5 aufweisende, asymmetrische C-Atom die S-Konfiguration hat.

27. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

28. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

29. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

30. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

31. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform gemäss Anspruch 1.

32. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung gemäss Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
(S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)
biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und
(S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
jeweils in freier Form oder in Salzform.

33. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung gemäss Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin,
N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,
(R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl}-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-{1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl}-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,
N-(2-Acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(5-Amino-1-carboxy-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,
(S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Benzyloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl- 4-ylmethyl]-amin, (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Benzyloxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und
N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.

34. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats als Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 33, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

35. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-33, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines Antihypertensivums.

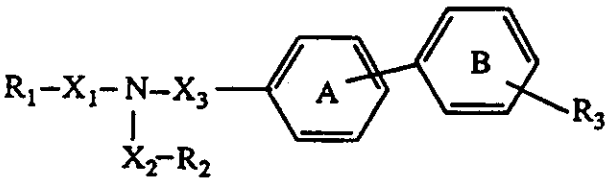
36. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-33, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von Herzinsuffizienz.

37. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3-33, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von Erkrankungen, die durch Angiotensin-II-Aktivität verursacht werden.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. A compound of the formula



(I),

in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula 1; X_2 is C_1-C_{10}alkylene, C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl or a corresponding

5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, 1H-tetrazol-5-yl, pyridyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen hydroxyl lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally being unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; radicals and groups designated by "lower" containing up to and including 7 carbon atoms; in free form or in salt form.

2. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkylene being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or

phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl- phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl- lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

3. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl- lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

4. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, hydroxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl

which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower-alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; and R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, lower alkenyloxy-lower alkyl, -lower alkenyl and -lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

5. A compound according to claim 1 of the formula I, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a C atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene and the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 4; and the (hetero)aromatic rings including the rings A and B can be substituted as indicated in claim 4, in free form or in salt form.

6. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical can which for its part additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene which can be fused at two adjacent carbon atoms to a benzene ring, or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are each additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

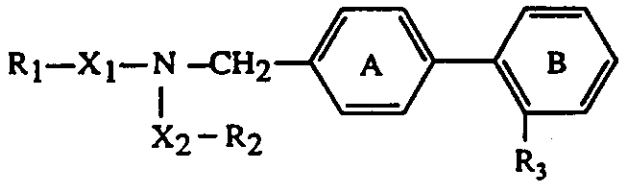
7. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for its part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are in each case additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

8. A compound according to claim 1 of the formula I, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for its part can additionally be substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, it being possible for a C atom of C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 7; and the (hetero)aromatic rings including the rings A and B can be substituted as indicated in claim 7, in free form or in salt form.

9. A compound according to claim 1 of the formula I, in which the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-7; X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl and R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl which is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, amino, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl- or lower alkanesulfonylamino, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy; X_3 is -CH_2-; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

10. A compound according to claim 1 of the formula I, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 7-membered cycloalkenyl, phenyl or imidazolyl, where a C atom of lower alkylene or lower alkylidene can be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; the variables X_1, X_3, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claims 7 to 9; and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 9, in free form or in salt form.

11. A compound according to claim 1 of the formula

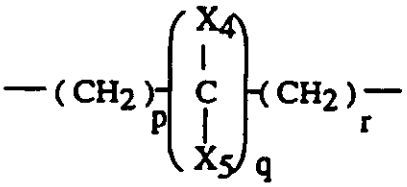


(Ia),

in which the variables R_1, X_1, X_2, R_2 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-10 and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 10, in free form or in salt form.

12. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl or 3- to 7-membered cycloalkyl, it being possible for a C atom of lower alkylene or lower alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or in which X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; the variables R_1,X_1, R_2 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-10; and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 10, in free form or in salt form.

13. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which X_2 is the group of the formula



(Ib)

in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are in each case 0; X_4 is lower alkyl or phenyl which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-7; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

14. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are each 0; X_4 is lower alkyl or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, such as C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-7; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

15. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, such as cyclohexyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, such as C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxyl-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

16. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

17. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or else lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p is an integer from

1 to 8 and q and r are 0; R_2 is hydroxyl, lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy, phenyl-lower alkoxy, such as phenyl-C_1-C_4alkoxy, phenoxy, lower alkanoylamino, such as C_1-C_4alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino, such as phenyl-C_1-C_4alkanoylamino, or lower alkanesulfonylamino, such as C_1-C_4alkanesulfonylamino; and R_3 is carboxyl or primarily 5-terrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

18. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r independently of one another are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, phenyl-C_1-C_4alkyl or imidazolyl-C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene or else pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl or else phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

19. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are each 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, phenyl-C_1-C_4alkyl or imidazolyl-C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxcarbonyl or else phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

20. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which q and r are 0 and p is 1 to 3 or in which p and q are 1 and r is 0; X_4 is C_1-C_4alkyl; X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

21. A compound according to any any one of claims 1-20, in which R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

22. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene or pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

23. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 and X_5 together are tetramethylene or else pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

24. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

25. A compound of the formula Ia according to any one of claims 13-24, in which X_2 is the group of the formula Ib, q is 1 and X_4 and X_5 are defined differently, in free form or in salt form, in which the asymmetric C atom in question containing the variables X_4 and X_5 has the S configuration.

26. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

27. N-(2-Carboxy-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

28. N-(2-Carboxy-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

29. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

30. N-(1-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine, in free form or in salt form according to claim 1.

31. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
(S)-N-(1-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,

N-(2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N(2-ethoxycarbonyl)-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-2-methylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine and
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in each case in free form or in salt form.

32. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
N-carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-fluorophenyl)-1-hydroxymethylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoyl-amine,
N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-ylethyl)-N-pentanoylamine,
(R)-N-(1-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-carboxy-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-cyclohexylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(R)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(3-benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(3-hydroxyprop-1-yl)-N-penanol-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine.
N-(2-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(5-hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N[(3-phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[3-(4-hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(8-hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methanesulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(2-methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(4-hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[3-(4-hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,

cis-N-(4-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
cis-N-(2-ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
cis-N-(2-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine.
N-[2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[1-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methylprop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2,2-dimethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(4-phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phenyl-2-oxoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanoyl-N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(4-hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoylamine,
N-(2-acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(n-butoxycarbonyl)-2,2-tetramethyleneethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butyloxycarbonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methyl-2-morpholin-4-ylcarbonylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-carboxy-1-ethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(5-amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(2)-N-(2-methyl-1-methylaminocarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-dimethylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-morpholin-4-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-amine,
(S)-N-(1,2-dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-phenylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(R)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine.
(S)-N-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-4-guanidinobut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-benzyloxycarbonyl-1-methylethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl methyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-benzyloxy-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]amine,

(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[2-methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroquinol-1-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-piperidin-1-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[2-methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine and
N-(2-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in each case in free form or in salt form.

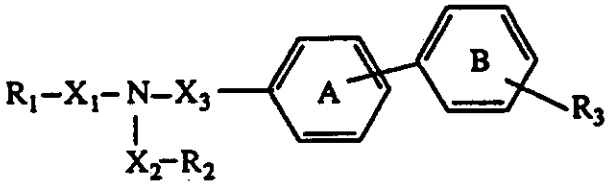
33. A compound according to any one of claims 1 to 32, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body.

34. A compound according to any one of claims 1 to 33, in free form or in the form of a pharmaceutically, utilizable salt, for use as an antihypertensive.

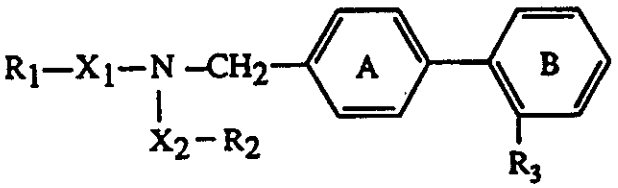
35. A pharmaceutical preparation comprising as active compound a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, if appropriate in addition to customary pharmaceutical excipients.

36. An antihypertensive pharmaceutical preparation according to claim 35, wherein an antihypertensive active ingredient is selected.

37. A process for the preparation of a compound of the formula



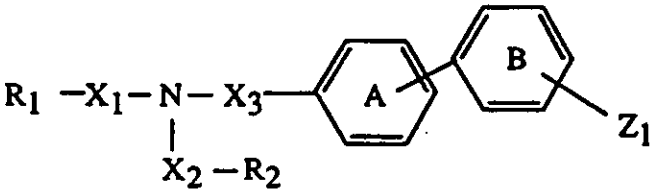
(I) or



(Ia),

in which R_1, R_2, R_3, X_1, X_2 and X_3 and the substituents of the rings A and B are as defined in each case in any one of claims 1-25; in free form or in salt form, wherein

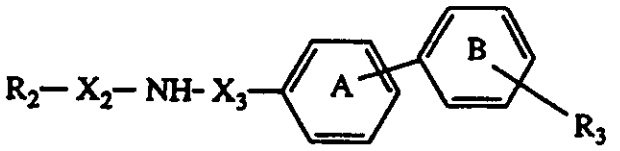
a) in a compound of the formula



(II)

or a salt thereof in which Z_1 is a radical which can be converted into R_3, Z_1 is converted to R_3 or

b) a compound of the formula R_1-X_1OH (IIIa), a reactive derivative thereof or a salt thereof is reacted with a compound of the formula



(IIIb)

or a salt thereof and in each case, if desired, a compound I in free form or in salt form obtainable according to the process or in another way is converted into another compound I, a mixture of isomers obtainable according to the process is separated and the desired isomer is isolated and/or a free compound I obtainable according to the process is converted into a salt or a salt of a compound I obtainable according to the process is converted into the free compound I or into another salt.

38. A process for the production of a pharmaceutical preparation according to claim 35 or 36, wherein the active ingredient, if appropriate with admixture of customary pharmaceutical excipients, is processed to give a pharmaceutical preparation.

39. A process according to claim 38 for the production of an antihypertensive pharmaceutical preparation according to claim 34, wherein an antihypertensive active ingredient is selected.

40. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation.

41. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation by a non-chemical route.

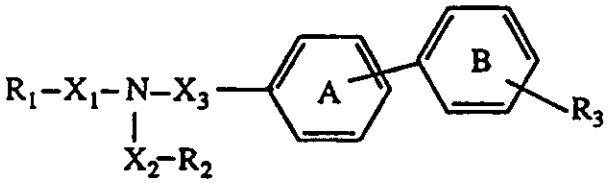
42. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of an antihypertensive.

43. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation for the therapeutic or prophylactic treatment of cardiac insufficiency.

44. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation for the therapeutic or prophylactic treatment of disorders which are caused by angiotensin II activity.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. A process for the preparation of a compound of the formula

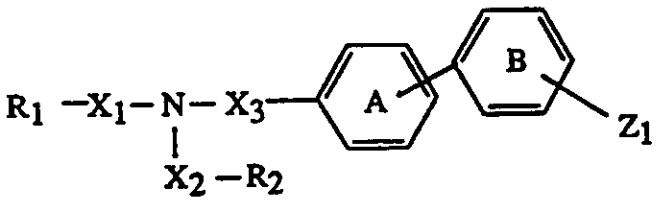


(I),

in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene, C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to four identical or different heteroatoms, it being

possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, 1H-tetrazol-5-yl, pyridyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally being unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; radicals and groups designated by "lower" containing up to and including 7 carbon atoms; in free form or in salt form; wherein

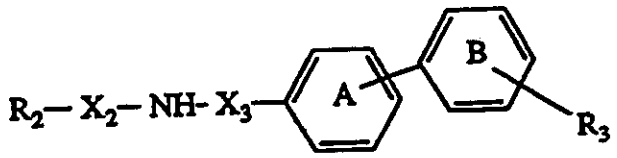
a) in a compound of the formula



(II)

or a salt thereof in which Z_1 is a radical which can be converted into R_3, Z_1 is converted to R_3 or

b) a compound of the formula R_1-X_1OH (IIIa), a reactive derivative thereof or a salt thereof is reacted with a compound of the formula



(IIIb)

or a salt thereof and in each case, if desired, a compound I in free form or in salt form obtainable according to the process or in another way is converted into another compound I, a mixture of isomers obtainable according to the process is separated and the desired isomer is isolated and/or a free compound I obtainable according to the process is converted into a salt or a salt of a compound I obtainable according to the process is converted into the free compound I or into another salt.

2. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of the formula I, in which R_2 is other than carboxyl and R_3 is 5-tetrazolyl, wherein

(i) the starting compound used is a compound of the formula (II) in which Z_1 is cyano, and this is reacted with HN_3 or an alkali metal salt thereof, with a tri-lower alkyltin azide or triphenyltin azide; or
(ii) the starting compound used is a compound of the formula (II) in which Z_1 is 5-tetrazolyl protected by triphenylmethyl, benzyl which is unsubstituted or substituted by nitro, lower alkoxymethyl, lower alkylthiomethyl, tri-lower alkylsilyl, 2-cyanoethyl, lower alkoxy-lower alkoxymethyl, benzyloxymethyl or phenacyl, and the protective group is removed and,

if desired, a compound of the formula I in which R_2 is other than carboxyl and R_3 is 5-tetrazolyl obtainable according to the process is converted into a compound of the formula I in which R_2 is carboxyl.

3. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkylene being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl lower alkenyl lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being

unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

4. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkynyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

5. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, hydroxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl: X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl a C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-

lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower-alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; and R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl lower alkoxy, lower alkenyloxy, or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, lower alkenyloxy-lower alkyl, -lower alkenyl and -lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

6. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5-or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a C atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene and the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy, -lower alkyl-lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 5; and the (hetero)aromatic rings including the rings A and B can be substituted as indicated in claim 5, in free form or in salt form.

7. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO, SO_2 or
-O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for its part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene which can be fused at two adjacent carbon atoms to a benzene ring, or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are each additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

8. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for its part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower

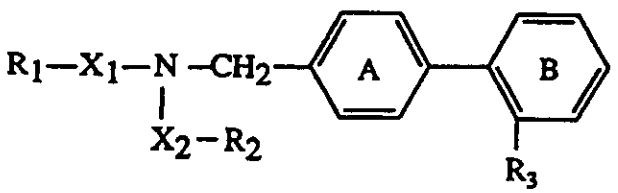
alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are in each case additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

9. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for its part can additionally be substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, it being possible for a C atom of C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 8; and the (hetero)aromatic rings including the rings A and B can be substituted as indicated in claim 8, in free form or in salt form.

10. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which the variables R_1,X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-8; X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl and R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl which is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, amino, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl- or lower alkanesulfonylamino, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy; X_3 is $-CH_2-$; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

11. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula I, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 7-membered cycloalkenyl, phenyl or imidazolyl, where a C atom of lower alkylene or lower alkylidene can be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; the variables X_1, X_3, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 8 to 10; and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 10, in free form or in salt form.

12. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula



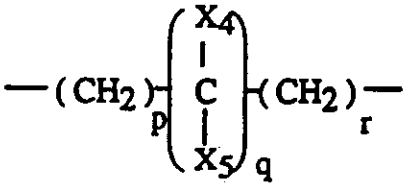
(Ia),

in which the variables R_1, X_1, X_2, R_2 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1 or 3-11 and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 11, in free form or in salt form.

13. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl or 3- to 7-membered cycloalkyl, it being possible for a C atom of lower alkylene or lower alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or in which X_2 is C_3-

C_7cycloalkylene; the variables R_1,X_1, R_2 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1 or 3-11; and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 11, in free form or in salt form.

14. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which X_2 is the group of the formula



(Ib)

in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are in each case 0; X_4 is lower alkyl or phenyl which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1 or 3-8; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

15. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are each 0; X_4 is lower alkyl or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene such as C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1 or 3-8; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

16. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, such as cyclohexyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, such as C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

17. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

18. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or else lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p is an integer from 1 to 8 and q and r are 0; R_2 is hydroxyl, lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy, phenyl-

lower alkoxy, such as phenyl-C_1-C_4alkoxy, phenoxy, lower alkanoylamino, such as C_1-C_4alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino, such as phenyl-C_1-C_4alkanoylamino, or lower alkanesulfonylamino, such as C_1-C_4alkanesulfonylamino; and R_3 is carboxyl or primarily 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

19. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO, also SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r independently of one another are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, phenyl-C_1-C_4alkyl or imidazolyl-C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene, and also pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, and also phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

20. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO, and also SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are each 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, phenyl-C_1-C_4alkyl or imidazolyl-C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, and also phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

21. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which q and r are 0 and p is 1 to 3 or in which p and q are 1 and r is 0; X_4 is C_1-C_4alkyl; X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

22. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

23. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene or pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

24. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 and X_5 together are tetramethylene, and also pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

25. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

26. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound of the formula Ia according to any one of claims 14-25, in which X_2 is the group of the formula Ib, q is 1 and X_4 and X_5 are defined differently, in free form or in salt form, in which the asymmetric C atom in question containing the variables X_4 and X_5 has the S configuration.

27. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of (S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-te trazol-5-yl)biphenyl-4-yl-methyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

28. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of N-(2-carboxy-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

29. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of N-(2-carboxy-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

30. A processs according to claim 1 or 2 for the preparation of (S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

31. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine, in free form or in salt form according to claim 1.

32. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
(S)-N-(1-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N(2-ethoxycarbonyl)-2-methylprop-1-yl)-N-pentamoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-2-methylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine and
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in each case in free form or in salt form.

33. A process according to claim 1 or 2 for the preparation of a compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
N-carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-fluorophenyl)-1-hydroxymethylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorop henyl)ethyl]-N-pentanyol-amine,
N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonyethyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-ylethyl)N-pentanoylamine,
(R)-N-(1-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-carboxy-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyethyl-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-cyclohexylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(R)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methoxyethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(3-benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(3-hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(5-hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N[(3-phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[3-(4-hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(8-hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methanesulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(2-methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(4-hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,

N-(2-hydroxyl-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[3-(4-hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-methyl]-amine,
cis-N-(4-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
cis-N-(2-ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
cis-N-(2-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethyleneethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[1-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methylprop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2,2-dimethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(4-phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phenyl-2-oxoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanoyl-N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(4-hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoylamine,
N-(2-acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(n-butoxycarbonyl)-2,2-tetramethyleneethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butyloxycarbonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methyl-2-morpholin-4-ylcarbonylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-carboxy-1-ethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(5-amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-methylaminocarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-dimethylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-morpholin-4-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-amine,
(S)-N-(1,2-dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-phenylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(R)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-4-guanidinobut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-benzyloxycarbonyl-1-methylethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, (S)-N-(1-carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl-methyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,

(S)-N-(2-methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-benzyloxy-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[2-methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroquinol-1-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-piperidin-1-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[2-methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine and
N-(2-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in each case in free form or in salt form.

34. A process for the production of a pharmaceutical preparation comprising as active ingredient a compound according to any one of claims 1 or 3 to 33, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, if appropriate in addition to customary pharmaceutical excipients, wherein the active ingredient, if appropriate with admixture of customary pharmaceutical excipients, is processed to give a pharmaceutical preparation.

35. The use of a compound according to any one of claims 1 or 3 to 33, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of an antihypertensive.

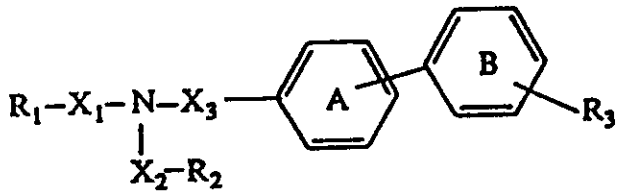
36. The use of a compound according to any one of claims 1 or 3 to 33, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation for the therapeutic or prophylactic treatment of cardiac insufficiency.

37. The use of a compound according to any one of claims 1 or 3 to 33, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation for the therapeutic or prophylactic treatment of disorders which are caused by angiotensin II activity.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Composé de formule



(I),

dans laquelle R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, ou un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO, SO_2 ou -O-C(=O)-, l'atome de carbone du groupe carbonyle étant lié à l'atome d'azote indiqué dans la formule I; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10}, alkylidène en C_2-C_{10} ou cycloalkylène en C_3-C_7, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, carboxy, amino, guanidino, cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényle ou par un groupe aromatique monocyclique et à 5 ou 6 chaînons correspondant, qui comporte jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, un atome de carbone du radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} pouvant en outre être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_8, et un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 étant éventuellement une ou plusieurs fois substitué par un ou des groupes carboxy, carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, ou par un ou des groupes carbamoyle, carbamoyle dont le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou

phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, ou par un ou des groupes formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente le groupe carboxy ou un groupe carboxy qui est estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, le groupe amino ou un groupe amino qui est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, un groupe alcanoyle inférieur, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonyl-amino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, 1H-tétrazol-5-yle, pyridyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m étant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, ou représente un groupe alcanoyle inférieur, sulfamoyle, sulfamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, ou représente PO_nH_2, n étant 2 ou 3; X_3 représente un groupe alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par des substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R et des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, les radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur étant éventuellement interrompus par -O-, ainsi que, dans le cas de radicaux (hétéro)aromatiques, éventuellement substitués en outre par le groupe carboxy ou un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, par le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendanment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2 -C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, par le groupe formyle ou par un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; les radicaux et groupes désignés par "inférieur" contenant jusqu'à 7 atomes de carbone; sous forme libre ou sous forme de sel.

2. composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, ou un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} ou cycloalkylène en C_3-C_7, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényle ou par un radical aromatique correspondant, monocyclique à 5 ou 6 chaînons, qui comporte jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, un atome de carbone du radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} pouvant en outre être ponté par des groupes alkylène en C_2-C_6, et les groupes cycloalkylène en C_3-C_7 étant éventuellement substitués une ou plusieurs fois par un ou plusieurs groupes carboxy, carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, ou par le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, le groupe formyle, un groupe di(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2

représente le radical carboxy ou un radical carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, ou le radical carbamoyle ou un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, le radical amino ou un radical amino qui est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente un radical (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonyl-amino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, le radical sulfamoyle ou un radical sulfamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno(alkyl inférieur)-sulfamoyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par des substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R et des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, les radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur étant éventuellement interrompus par -O-, ainsi que, dans le cas des radicaux (hétéro)aromatiques, éventuellement substitués en outre par le groupe carboxy, un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, par le groupe carbamoyle, par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou par le groupe formyle, un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; sous forme libre ou sous forme de sel.

3. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, ou un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényle ou par un radical aromatique correspondant, monocyclique et à 5 ou 6 chaînons, qui comporte jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents; R_2 représente le groupe carboxy ou un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est mono-substitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente le groupe amino ou un groupe amino qui est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonylamino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur ou phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, ou représente le radical sulfamoyle ou un radical sulfamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle

inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente PO_nH_2, n étant 2 ou 3; X_3 représente $-CH_2-$; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par des substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R et des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, les radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur étant éventuellement interrompus par -O-, et, dans le cas de radicaux (hétéro)aromatiques, étant éventuellement substitués en outre par le groupe carboxy ou par un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, par le groupe carbamoyle ou par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou par le groupe formyle, un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; sous forme libre ou sous forme de sel.

4. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, -alcynyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, -alcényle inférieur, -alcynyle inférieur, cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} qui sont éventuellement substitués par le groupe hydroxy ou par un radical cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényle ou par un radical hétéroaromatique monocyclique à 5 ou 6 chaînons, comportant jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, les radicaux cycliques étant pour leur part éventuellement substitués par un groupe carboxy éventuellement estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur ou -alcynyle inférieur, ou par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, le radical formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente un groupe carboxy éventuellement estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur ou -alcynyle inférieur, un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un radical amino dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonyl-amino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, sulfamoyle, dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 représente $-CH_2-$; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, -alcynyle inférieur, (alcényloxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur et -alcynyle inférieur, éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, sous forme libre ou sous forme de sel.

5. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} qui sont éventuellement substitués par le groupe hydroxy ou par un groupe cycloalkyle en C_3-C_7,

cycloalcényle en C_3-C_7, phényle ou par un radical hétéroaromatique monocyclique à 5 ou 6 chaînons, comportant jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, un atome de carbone d'un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, et les radicaux cycliques étant pour leur part éventuellement substitués par un groupe carboxy éventuellement estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur ou -alcynyle inférieur, par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, par le groupe formyle, par un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle, ou par un groupe oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, ou X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7; X_3 représente un groupe alkylène inférieur ou alkylidène inférieur; les variables X_1, R_1, R_2, R_3 ont les significations indiquées dans la revendication 4; et les cycles (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 4, sous forme libre ou sous forme de sel.

6. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, hydroxy-alkyle inférieur, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons ou phényl-alkyle inférieur; X_1 représente CO, SO_2 ou -O-C(=O)-, l'atome de carbone du groupe carbonyle étant lié à l'atome d'azote indiqué dans la formule I; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7, qui sont éventuellement substitués par le groupe hydroxy, carboxy, amino, guanidino, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 3- 7 chaînons, phényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furyle, thiényle ou pyridyle, qui pour leur part peuvent être éventuellement substitués en outre par un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, par un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino peut éventuellement être monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou un radical formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-, phényl-(alcoxy inférieur)-, (alcényloxy inférieur)-, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou est disubstitué par des radicaux alkylène inférieur, éventuellement condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, ou par des radicaux (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un radical amino dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou est disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonylamino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un groupe alkyle inférieur, alcanoyle inférieur, sulfamoyle, dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 est le groupe méthylène; R_3 représente le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, sont éventuellement substitués chacun en outre par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, et des radicaux alkyle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, sous forme libre ou sous forme de sel.

7. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, hydroxy-alkyle inférieur, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons ou phényl-alkyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7, qui sont éventuellement substitués par un groupe hydroxy, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 3-7 chaînons, phényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furyle, thiényle ou pyridyle, qui peuvent pour leur part être éventuellement substitués en outre par un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, le radical formyle, un radical di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-, phényl-(alcoxy inférieur)-, (alcényloxy inférieur)-, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)-, ou (alkylène-oxy inférieur)- alkylène inférieur, un radical amino dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)-

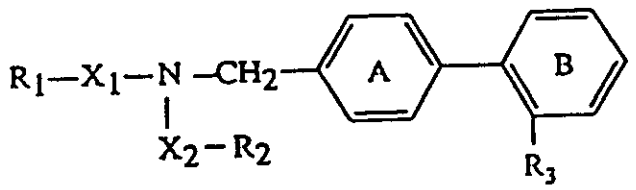
ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonylamino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un groupe alkyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, sulfamoyle dans lequel le groupe amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par des groupes alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 est le groupe méthylène; R_3 représente le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, sont éventuellement substitués chacun en outre par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, des groupes alkyle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, sous forme libre ou sous forme de sel.

8. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7, qui sont éventuellement substitués par un groupe hydroxy, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 3-7 chaînons, phényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furyle, thiényle ou pyridyle, qui peuvent pour leur part être éventuellement substitués en outre par un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou peuvent être substitués par le groupe formyle, par un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle, ou par un groupe oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, un atome de carbone d'un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7 pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, ou X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7; X_3 représente un groupe alkylène inférieur ou alkylidène inférieur; les variables X_1, R_1, R_2, R_3 ont les significations indiquées dans la revendication 7, et les cycles (hétéro)-aromatiques, y compris les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 7, sous forme libre ou sous forme de sel.

9. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel les variables R_1, X_1, R_3 ont les significations indiquées respectivement dans les revendications 1 à 7; X_2 représente un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle; et R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-, phényl-(alcoxy inférieur)-, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)carbonyle, un radical carbamoyle qui est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, un radical amino, (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, (alcane inférieur)-sulfonyl-amino, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur ou phénoxy; X_3 représente $-CH_2-$; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

10. Composé selon la revendication 1, de formule I, dans lequel X_2 représente un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 7 chaînons, phényle ou imidazolyle, un atome de carbone d'un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, ou X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7; les variables X_1, X_3, R_1, R_2, R_3 ont les significations indiquées dans les revendications 7 à 9; et les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 9, sous forme libre ou sous forme de sel.

11. Composé selon la revendication 1, de formule

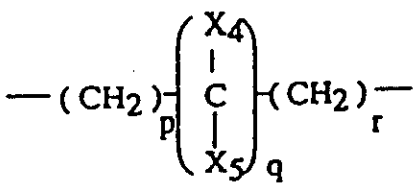


(Ia),

dans laquelle les variables R_1, X_1, X_2, R_2 et R_3 ont les significations données chacune dans l'une des revendications 1 à 10, et les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 10, sous forme libre ou sous forme de sel.

12. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel X_2 représente un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy ou par un groupe cycloalkyle à 3-7 chaînons, un atome de carbone d'un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, ou dans lequel X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7, et les variables R_1, X_1, R_2 et R_3 ont les significations indiquées chacune dans l'une des revendications 1 à 10, et les cycles A et B peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 10, sous forme libre ou sous forme de sel.

13. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel X_2 représente le groupe de formule



(Ib)

dans laquelle p représente 0 ou 1, q représente 1 et r représente 0 ou 1, ou dans laquelle p représente 1 à 8 et q ainsi que r représentent chacun 0; X_4 représente un radical phényle ou alkyle inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, amino, alcanoylamino inférieur, phénylalcanoylamino inférieur ou (alcane inférieur)-sulfonylamino; et les variables R_1, X_1 et X_3 ont les significations indiquées respectivement dans l'une des revendications 1 à 7; les radicaux (hétéro)-aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

14. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel X_2 représente le groupe de formule Ib, dans lequel p représente 0 ou 1, q représente 1 et r représente 0 ou 1, ou dans lequel p représente 1 à 8 et q ainsi que r représentent chacun 0; X_4 représente un radical phényle ou alkyle inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; ou X_4 et X_5 forment ensemble un radical alkylène en C_2-C_6, tel qu'alkylène en C_4-C_5, ou X_2 représente un radical cycloalkylène en C_3-C_7, tel que cycloalkylène en C_5-C_6; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, amino, alcanoylamino inférieur, phényl-alcanoylamino inférieur ou (alcane inférieur)-sulfonylamino; et les variables R_1, X_1 et R_3 ont les significations indiquées respectivement dans l'une des revendications 1 à 7; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

15. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_3-C_5, ou un radical alcényle inférieur, tel qu'un radical alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente le groupe de formule Ib, dans lequel p et r représentent 0 ou 1, et q représente 1; X_4 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_1-C_4, ou phényle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons tel que cyclohexyle, par un groupe phényle ou imidazolyle, tel que 4-imidazolyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, tel qu'un groupe alkyle en C_1-C_4; ou X_4 et X_5 représentent ensemble un groupe alkylène en C_2-C_6, tel qu'un groupe alkylène en C_4-C_5; ou X_2 représente un radical cycloalkylène en C_3-C_7, tel qu'un radical cycloalkylène en C_5-C_6,; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle tel qu'un groupe alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, tel que phényl-alcoxy-(C_1-C_4)-carbonyle, un radical (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, tel qu'un radical alcoxy(C_1-C_4)-alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur, tel qu'un groupe alcoxy en C_1-C_4; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

16. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'alkyle en C_3-C_5, ou alcényle inférieur, tel qu'alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente le groupe de

formule Ib, dans lequel p et r représentent 0 ou 1 et q représente 1; X_4 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_1-C_4, ou phényle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle, tel que 4-imidazolyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, tel qu'un groupe alkyle en C_1-C_4; R_2 représente un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, tel qu'un groupe alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, tel que phényl-alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle tel qu'un groupe alcoxy(C_1-C_4)-alcoxy-(C_2-C_5)-carbonyle, un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur tel qu'un groupe alcoxy en C_1-C_4; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

17. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_3-C_5, ou bien un radical alcényle inférieur, tel qu'alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente le groupe de formule Ib dans lequel p représente un nombre entier allant de 1 à 8 et q ainsi que r représentent 0; R_2 représente un groupe hydroxy, alcoxy inférieur tel qu'alcoxy en C_1-C_4, phényl-alcoxy inférieur tel que phényl-alcoxy(C_1-C_4), phénoxy, un groupe alcanoyl-amino inférieur, tel qu'alcanoyl(C_1-C_4)-amino, un groupe phényl-(alcanoyl inférieur)-amino, tel que phényl-alcanoyl(C_1-C_4)-amino, un groupe (alcane inférieur)-sulfonylamino, tel qu'un groupe alcane(C_1-C_4)-sulfonylamino; et R_3 représente le groupe carboxy ou, en premier lieu, 5-tétrazolyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

18. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle en C_3-C_5 ou, en second lieu, un radical alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p et r représentent, indépendamment l'un de l'autre, 0 ou 1, et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, hydroxyalkyle en C_1-C_4, cycloalkyl(C_3-C_7)-alkyle(C_1-C_4), phényl-alkyle(C_1-C_4), ou imidazolyl-alkyle(C_1-C_4); et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4; ou X_4 et X_5 représentent ensemble le groupe tétraméthylène ou pentaméthylène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy-(C_2-C_5)-carbonyle, ainsi qu'un groupe phényl-alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

19. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5 ou, en second lieu, un groupe alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représence un groupe de formule Ib dans lequel p et r représentent chacun 0 ou 1 et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, hydroxyalkyle en C_1-C_4, cycloalkyl(C_3-C_7)-alkyle(C_1-C_4), phényl-alkyle(C_1-C_4), ou imidazolyl-alkyle(C_1-C_4); et X_5 représente un atome d'hydrogène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, ou un groupe phényl-alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

20. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel q et r représentent 0 et p représente 1 à 3, ou dans lequel p et q représentent 1 et r représente 0; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4; X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4; R_2 représente un groupe carboxy, alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

21. Composé selon l'une des revendications 1 à 20, dans lequel R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

22. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p représente 0 ou 1, r représente 0 et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4; ou X_4 et X_5 représentent ensemble le groupe tétraméthylène ou pentaméthylène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

23. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p représente 0 ou 1, r représente 0 et q représente 1; X_4 et X_5 représentent ensemble le groupe tétraméthylène ou pentaméthylène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

24. Composé selon la revendication 1, de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p et r représentent 0 ou 1 et q représente 1: X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4; et X_5 représente un atome d'hydrogène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

25. Composé de formule Ia selon l'une des revendications 13 à 24, dans lequel X_2 représente un groupe de formule Ib, q représente 1 et X_4 et X_5 ont des significations différentes, sous forme libre ou sous forme de sel, et dans lequel l'atome de carbone asymétrique concerné, portant les variables X_4 et X_5, a la configuration S.

26. (S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

27. N-(2-carboxy-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

28. N-[2-carboxy-2-éthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

29. (S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-éthoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

30. N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

31. Composé selon la revendication 1, choisi parmi les suivants:
(S)-N-(1-carboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2-éthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-hydroxyméthyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxy-2-méthylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxy-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine
et
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-5-oxopent-N-5-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
chacun sous forme libre ou sous forme de sel.

32. Composé selon la revendication 1, choisi parmi les suivants:
N-carboxyméthyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-méthoxycarbonyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[1-carboxy-2-(4-fluorophényl)éthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(4-fluorophényl)-1-méthoxycarbonyléthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(4-fluorophényl)-1-hydroxyméthyléthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophényl)éthyl]-N-pentanoylamine,
N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-[2-(4-fluorophényl)-1-méthoxycarbonyléthyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-(1-hydroxyméthyl-2-phényléthyl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-(1-hydroxyméthyl-2-imidazol-4-yléthyl)-N-pentanoylamine,
(R)-N-(1-carboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-carboxy-2-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,

(S)-N-(1-méthoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyéthyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanoyl-N-(1-carboxyéthyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-cyclohexyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-méthoxycarbonyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(R)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-méthoxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-benzyloxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-méthoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-méthoxycarbonyl-1-méthyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxy-1-méthyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(5-hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-3-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)amine,
N-(2-carboxy-3-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-phénoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[3-(4-hydroxyphényl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[8-hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-méthanesulfonylaminoéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-acétylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-méthoxy-2-oxo-1-phényléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(4-hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[3-(4-hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-éthoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
cis-N-(4-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
cis-N-(2-éthoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
cis-N-(2-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-[2-(4-hydroxyphényl)éthylaminocarbonyl]-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-[2-(4-hydroxyphényl)éthylaminocarbonyl]-2-méthylprop-1-yl)]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2,2-diméthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(4-phénoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phényl-2-oxoéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanoyl-N-(1-carboxy-1-méthyléthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(4-hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-[3-bromo-2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoylamine,
N-(2-acétylaminoéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(n-butoxycarbonyl)-2,2-tétraméthylène-éthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-benzylaminocarbonyl-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,

(S)-N-butyloxycarbonyl-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-méthoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-diéthylaminocarbonyl-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-méthyl-2-morpholine-4-ylcarbonylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxy-1-éthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl-)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(5-amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-éthoxycarbonyl-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-éthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonyléthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxyéthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-méthylaminocarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-diméthylaminocarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(2)-N-(2-méthyl-1-morpholine-4-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-(1-carboxy-2-méthyl-prop-1-yl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(1,2-dicarboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-phénylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-hydroxyméthyl-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(R)-N-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-hydroxy-1-méthoxycarbonyl-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-pentanoyl-N-(1H-tétrazol-5-ylméthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-pentanoyl-N-pyrid-3-ylméthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-4-guanidinobut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-méthoxycarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-benzyloxycarbonyl-1-méthyléthyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxy-2-hydroxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-hydroxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-(2-phényléthylaminocarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-benzyloxy-1-hydroxyméthyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-3-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-[2-méthyl-1-(1,2,3,4-tétrahydroquinol-1-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-pipéridine-1-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(2)-N-[2-méthyl-1-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinol-2-yl-carbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxyméthyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-éthoxycarbonyl-N-(2-éthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine et
N-(2-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-éthoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
chacun sous forme libre ou sous forme de sel.

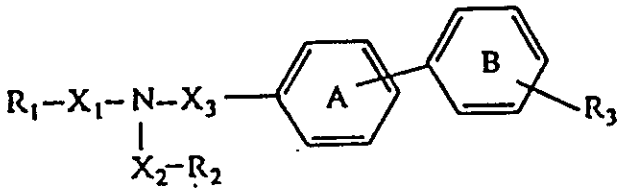
33. Composé selon l'une des revendications 1 à 32, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour utilisation dans un procédé destiné au traitement thérapeutique de l'organisme humain ou animal.

34. Composé selon l'une des revendications 1 à 33, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour utilisation en tant qu'antihypertenseur.

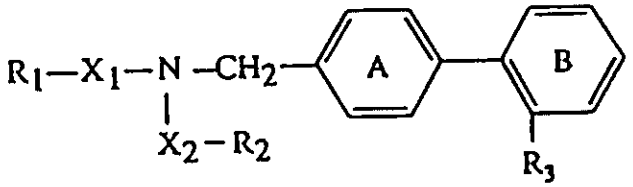
35. Composition pharmaceutique, contenant en tant que substance active un composé selon l'une des revendications 1 à 34, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, éventuellement en plus d'adjuvants pharmaceutiques usuels.

36. Composition pharmaceutique à effet antihypertenseur selon la revendication 35, caractérisée en ce que l'on choisit une substance active à effet antihypertenseur.

37. Procédé pour la préparation d'un composé de formule



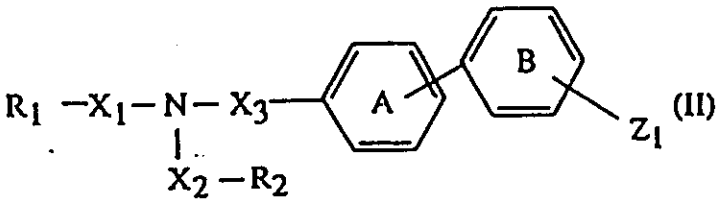
(I) · ou



(Ia),

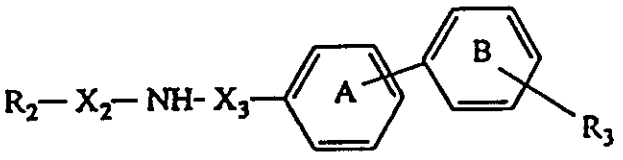
formules dans lesquelles R_1, R_2, R_3, X_1, X_2 et X_3 ainsi que les substituants des cyles A et B ont les significations indiquées chacune dans l'une des revendications 1 à 25, sous forme libre ou sous forme de sel, caractérisé en ce que

a) dans un composé de formule



(II)

ou un sel de celui-ci, dans lequel Z_1 représente un radical pouvant être converti en R_3, on convertit Z_1 en R_3, ou
b) on fait réagir un composé de formule R_1-X_1OH (IIIa), un dérivé réactif de celui-ci ou un sel de celui-ci, avec un composé de formule



(IIIb)

ou un sel de celui-ci, et, si on le désire, on convertit dans chaque cas un composé I sous forme libre ou sous forme de sel, pouvant être obtenu conformément au procédé ou d'une autre façon, en un autre composé I, on scinde un mélange d'isomères, pouvant être obtenu conformément au procédé, et on isole les isomères recherchés, et/ou on convertit un composé I libre, pouvant être obtenu conformément au procédé, en un sel, ou on convertit un sel d'un composé I, pouvant être obtenu conformément au procédé, en le composé I libre ou en un autre sel.

38. Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 35 ou 36, caractérisé en ce que l'on met la substance active, éventuellement avec addition d'adjuvants pharmaceutiques usuels, sous forme d'une composition pharmaceutique.

39. Procédé selon la revendication 38, pour la préparation d'une composition pharmaceutique à effet antihypertenseur selon la revendication 34, caractérisé en ce que l'on choisit une substance active à effet antihypertenseur.

40. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 34, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique.

41. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 34, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique par voie non chimique.

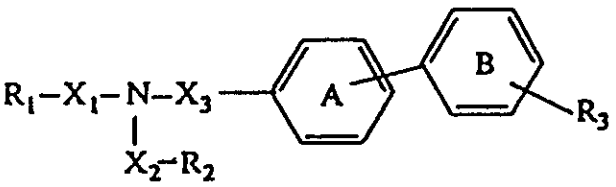
42. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 34, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'un agent antihypertenseur.

43. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 34, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou prophylactique de l'insuffisance cardiaque.

44. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 34, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou prophylactique de maladies qui sont provoquées par l'activité de l'angiotensine II.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé pour la préparation d'un composé de formule

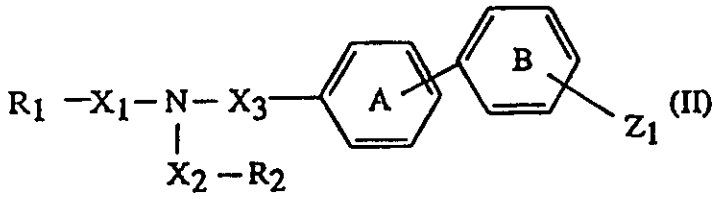


(I),

dans laquelle R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, ou un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO, SO_2 ou -O-C(=O)-, l'atome de carbone du groupe carbonyle étant lié à l'atome d'azote indiqué dans la formule I; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10}, alkylidène en C_2-C_{10} ou cycloalkylène en C_3-C_7, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, carboxy, amino, guanidino, cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényle ou par un groupe aromatique monocyclique et à 5 ou 6 chaînons correspondant, qui comporte jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, un atome de carbone du radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} pouvant en outre être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, et un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 étant éventuellement une ou plusieurs fois substitué par un ou des groupes carboxy, carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, ou par un ou des groupes carbamoyle, carbamoyle dont le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, ou par un ou des groupes formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente le groupe carboxy ou un groupe carboxy qui est estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en

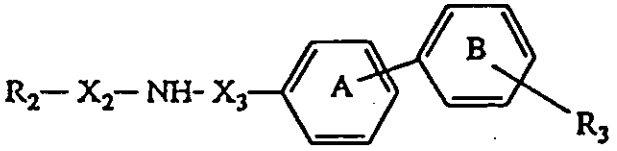
C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, le groupe amino ou un groupe amino qui est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, un groupe alcanoyle inférieur, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonyl-amino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, 1H-tétrazol-5-yle, pyridyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m étant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, ou représente un groupe alcanoyle inférieur, sulfamoyle, sulfamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, ou représente PO_nH_2, n étant 2 ou 3; X_3 représente un groupe alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par des substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R et des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, les radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur étant éventuellement interrompus par -O-, ainsi que, dans le cas de radicaux (hétéro)aromatiques, éventuellement substitués en outre par le groupe carboxy ou un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, par le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O- ou condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, par le groupe formyle ou par un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; les radicaux et groupes désignés par "inférieur" contenant jusqu'à 7 atomes de carbone; sous forme libre ou sous forme de sel;
caractérisé en ce que

a) dans un composé de formule



(II)

ou un sel de celui-ci, dans lequel Z_1 représente un radical pouvant être converti en R_3, on convertit Z_1 en R_3, ou
b) on fait réagir un composé de formule R_1-X_1OH (IIIa), un dérivé réactif de celui-ci ou un sel de celui-ci, avec un composé de formule



(IIIb)

ou un sel de celui-ci, et, si on le désire, on convertit dans chaque cas un composé I sous forme libre ou sous forme de sel, pouvant être obtenu conformément au procédé ou d'une autre façon, en un autre composé I, on scinde un mélange d'isomères, pouvant être obtenu conformément au procédé, et on isole les isomères recher-

chés, et/ou on convertit un composé I libre, pouvant être obtenu conformément au procédé, en un sel, ou on convertit un sel d'un composé I, pouvant être obtenu conformément au procédé, en le composé I libre ou en un autre sel.

2. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel R_2 est différent d'un groupe carboxy et R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, caractérisé en ce que

(I) on part d'un composé de formule (II) dans lequel Z_1 représente le groupe cyano, et on le fait réagir avec HN_3 ou un sel alcalin de celui-ci, avec un azide de tri-(alkyl inférieur)-étain ou un azide de triphénylétain; ou
(II) on part d'un composé de formule (II) dans lequel Z_1 représente un groupe 5-tétrazolyle protégé par un groupe triphénylméthyle, benzyle éventuellement substitué par le radical nitro, un groupe (alcoxy inférieur)-méthyle, (alkyl inférieur)-thiométhyle, tri-(alkyl inférieur)-silyle, 2-cyanoéthyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-méthyle, benzyloxyméthyle ou phénacyle, et on élimine le groupe protecteur,

et, si on le désire, on convertit un composé de formule I, pouvant être obtenu selon le procédé, dans lequel R_2 est différent d'un groupe carboxy et R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, en un composé de formule I dans lequel R_2 est le groupe carboxy.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, ou un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} ou cycloalkylène en C_3-C_7, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényle ou par un radical aromatique correspondant, monocyclique à 5 ou 6 chaînons, qui comporte jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, un atome de carbone du radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} pouvant en outre être ponté par des groupes alkylène en C_2-C_6, et les groupes cycloalkylène en C_3-C_7 étant éventuellement substitués une ou plusieurs fois par un ou plusieurs groupes carboxy, carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, ou par le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, le groupe formyle, un groupe di(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente le radical carboxy ou un radical carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, ou le radical carbamoyle ou un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, le radical amino ou un radical amino qui est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente un radical (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonyl-amino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, le radical sulfamoyle ou un radical sulfamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en c_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par des substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R et des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy,

les radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur étant éventuellement interrompus par -O-, ainsi que, dans le cas des radicaux (hétéro)aromatiques, éventuellement substitués en outre par le groupe carboxy, un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, par le groupe carbamoyle, par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou par le groupe formyle, un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; sous forme libre ou sous forme de sel.

4. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, ou un radical cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle en C_3-C_7 ou cycloalcényle en C_3-C_7 ou phényle ou par un radical aromatique correspondant, monocyclique et à 5 ou 6 chaînons, qui comporte jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents; R_2 représente le groupe carboxy ou un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, le groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente le groupe amino ou un groupe amino qui est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonylamino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur ou phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, ou représente le radical sulfamoyle ou un radical sulfamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les groupes alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou représente PO_nH_2, n étant 2 ou 3; X_3 représente $-CH_2-$; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par des substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R et des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, les radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur étant éventuellement interrompus par -O-, et, dans le cas de radicaux (hétéro)aromatiques, étant éventuellement substitués en outre par le groupe carboxy ou par un groupe carboxy estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alcényle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alcynyle inférieur, par le groupe carbamoyle ou par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10}, les radicaux alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} étant éventuellement interrompus par -O-, ou par le groupe formyle, un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; sous forme libre ou sous forme de sel.

5. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, -alcynyle inférieur, hydroxy-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, -alcynyle inférieur, cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} qui sont éventuellement substitués par le groupe hydroxy ou par un radical cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényle ou par un radical hétéroaromatique

monocyclique à 5 ou 6 chaînons, comportant jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, les radicaux cycliques étant pour leur part éventuellement substitués par un groupe carboxy éventuellement estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur ou -alcynyle inférieur, ou par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, le radical formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente un groupe carboxy éventuellement estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur ou -alcynyle inférieur, un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un radical amino dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonyl-amino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, sulfamoyle, dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur ou phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 représente $-CH_2-$; R_3 est le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués, indépendamment les uns des autres, par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, des radicaux alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, -alcynyle inférieur, (alcényloxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur et -alcynyle inférieur, éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, sous forme libre ou sous forme de sel.

6. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} qui sont éventuellement substitués par le groupe hydroxy ou par un groupe cycloalkyle en C_3-C_7, cycloalcényle en C_3-C_7, phényle ou par un radical hétéroaromatique monocyclique à 5 ou 6 chaînons, comportant jusqu'à 4 hétéroatomes identiques ou différents, un atome de carbone d'un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_2-C_{10} pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, et les radicaux cycliques étant pour leur part éventuellement substitués par un groupe carboxy éventuellement estérifié par un alcool dérivant d'un reste alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, -alcényle inférieur ou -alcynyle inférieur, par un groupe carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, phényl-alcényle inférieur, phényl-alcynyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, par le groupe formyle, par un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle, ou par un groupe oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, ou X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7; X_3 représente un groupe alkylène inférieur ou alkylidène inférieur; les variables X_1, R_1, R_2, R_3 ont les significations indiquées dans la revendication 5; et les cycles (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 5, sous forme libre ou sous forme de sel.

7. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, hydroxy-alkyle inférieur, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons ou phényl-alkyle inférieur; X_1 représente CO, SO_2 ou -O-C(=O)-, l'atome de carbone du groupe carbonyle étant lié à l'atome d'azote indiqué dans la formule I; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7, qui sont éventuellement substitués par le groupe hydroxy, carboxy, amino, guanidino, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons, cyclo-alcényle à 3-7 chaînons, phényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furyle, thiényle ou pyridyle, qui pour leur part peuvent être éventuellement substitués en outre par un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, par un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino peut éventuellement être monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou un radical formyle, di-(alcoxy

inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-, phényl-(alcoxy inférieur)-, (alcényloxy inférieur)-, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou est disubstitué par des radicaux alkylène inférieur, éventuellement condensés, au niveau de deux atomes de carbone contigus, avec un cycle benzénique, ou par des radicaux (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un radical amino dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des radicaux alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou est disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonylamino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un groupe alkyle inférieur, alcanoyle inférieur, sulfamoyle, dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 est le groupe méthylène; R_3 représente le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, sont éventuellement substitués chacun en outre par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, et des radicaux alkyle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, sous forme libre ou sous forme de sel.

8. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, -alcényle inférieur, hydroxy-alkyle inférieur, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons ou phényl-alkyle inférieur; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7, qui sont éventuellement substitués par un groupe hydroxy, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 3-7 chaînons, phényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furyle, thiényle ou pyridyle, qui peuvent pour leur part être éventuellement substitués en outre par un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, le radical formyle, un radical di-(alcoxy inférieur)-méthyle ou oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-, phényl-(alcoxy inférieur)-, (alcényloxy inférieur)-, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, un radical carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)-, ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un radical amino dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, ou disubstitué par des radicaux (alkylène inférieur)- ou (alkylène-oxy inférieur)-alkylène inférieur, un groupe (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, benzoyl-, (alcane inférieur)-sulfonyl-, benzènesulfonylamino, formyle, di-(alcoxy inférieur)-méthyle, oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, $S(O)_m$-R, m représentant 0, 1 ou 2 et R représentant un groupe alkyle inférieur, un radical alcanoyle inférieur, sulfamoyle dans lequel le groupe amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par des groupes alkyle inférieur, phényl-alkyle inférieur, ou représente PO_nH_2, n représentant 2 ou 3; X_3 est le groupe méthylène; R_3 représente le groupe carboxy, 5-tétrazolyle, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou un groupe halogéno-(alkyl inférieur)-sulfamoyle; et les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, sont éventuellement substitués chacun en outre par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes hydroxy, alcoxy inférieur, des groupes alkyle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy, sous forme libre ou sous forme de sel.

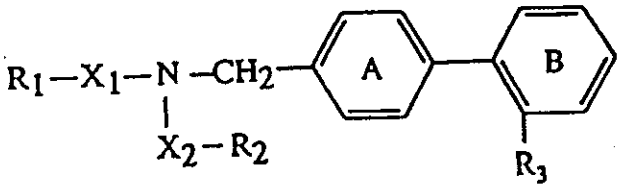
9. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel X_2 représente un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7, qui sont éventuellement substitués par un groupe hydroxy, un radical cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 3-7 chaînons, phényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, furyle, thiényle ou pyridyle, qui peuvent pour leur part être éventuellement substitués en outre par un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, carbamoyle dans lequel le fragment amino est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, ou peuvent être substitués par le groupe formyle, par un groupe di-(alcoxy inférieur)-méthyle, ou par un groupe oxy-(alkylène-oxy inférieur)-méthylène, un atome de carbone d'un radical alkylène en C_1-C_{10} ou alkylidène en C_1-C_7 pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, ou X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7; X_3 représente un groupe alkylène inférieur ou alkylidène inférieur; les variables X_1, R_1, R_2, R_3 ont les significations indiquées dans la revendication 8, et les cycles (hétéro)aromatiques, y compris

les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 8, sous forme libre ou sous forme de sel.

10. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel les variables R_1, X_1, R_3 ont les significations indiquées respectivement dans les revendications 1 à 8; X_2 représente un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle; et R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-, phényl-(alcoxy inférieur)-, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, un radical carbamoyle qui est éventuellement monosubstitué ou disubstitué, indépendamment l'un de l'autre, par un ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, un radical amino, (alcanoyl inférieur)-, phényl-(alcanoyl inférieur)-, (alcane inférieur)-sulfonylamino, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur ou phénoxy; X_3 représente $-CH_2-$; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un ou plusieurs substituants choisis parmi des atomes d'halogène et des groupes trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou (alcoxy inférieur)-alkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

11. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule I dans lequel X_2 représente un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, cycloalcényle à 7 chaînons, phényle ou imidazolyle, un atome de carbone d'un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, ou X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7; les variables X_1, X_3, R_1, R_2, R_3 ont les significations indiquées dans les revendications 8 à 10; et les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 10, sous forme libre ou sous forme de sel.

12. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule

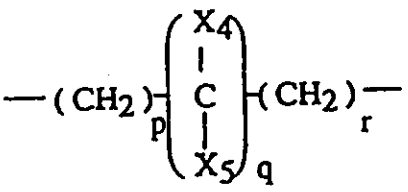


(Ia),

dans laquelle les variables R_1, X_1, X_2, R_2 et R_3 ont les significations données respectivement dans l'une des revendications 1 ou 3-11, et les cycles A et B, peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 11, sous forme libre ou sous forme de sel.

13. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans lequel X_2 représente un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy ou par un groupe cycloalkyle à 3-7 chaînons, un atome de carbone d'un radical alkylène inférieur ou alkylidène inférieur pouvant être ponté par un groupe alkylène en C_2-C_6, ou dans lequel X_2 représente un groupe cycloalkylène en C_3-C_7, et les variables R_1, X_1, R_2 et R_3 ont les significations indiquées respectivement dans l'une des revendications 1 ou 3-11; et les cycles A et B peuvent être substitués comme indiqué dans la revendication 11, sous forme libre ou sous forme de sel.

14. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel X_2 représente le groupe de formule



(Ib)

dans laquelle p représente 0 ou 1, q représente 1 et r représente 0 ou 1, ou dans laquelle p représente 1 à 8 et q ainsi que r représentent chacun 0; X_4 représente un radical phényle ou alkyle inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle; et X_5 représente un atome d'hydrogène

ou un groupe alkyle inférieur; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, amino, alcanoylamino inférieur, phénylalcanoylamino inférieur ou (alcane inférieur)-sulfonylamino; et les variables R_1, X_1 et X_3 ont les significations indiquées respectivement dans l'une des revendications 1 ou 3-8; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

15. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel X_2 représente le groupe de formule Ib, dans lequel p représente 0 ou 1, q représente 1 et r représente 0 ou 1, ou dans lequel p représente 1 à 8 et q ainsi que r représentent chacun 0; X_4 représente un radical phényle ou alkyle inférieur éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; ou X_4 et X_5 forment ensemble un radical alkylène en C_2-C_6, tel qu'alkylène en C_4-C_5, ou X_2 représente un radical cycloalkylène en C_3-C_7, tel que cycloalkylène en C_5-C_6; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, hydroxy, alcoxy inférieur, phényl-alcoxy inférieur, phénoxy, amino, alcanoylamino inférieur, phényl-alcanoylamino inférieur ou (alcane inférieur)-sulfonylamino; et les variables R_1, X_1 et R_3 ont les significations indiquées respectivement dans l'une des revendications 1 ou 3-8; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

16. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_3-C_5, ou un radical alcényle inférieur, tel qu'un radical alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente le groupe de formule Ib, dans lequel p et r représentent 0 ou 1, et q représente 1; X_4 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_1-C_4, ou phényle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons tel que cyclohexyle, par un groupe phényle ou imidazolyle, tel que 4-imidazolyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, tel qu'un groupe alkyle en C_1-C_4; ou X_4 et X_5 représentent ensemble un groupe alkylène en C_2-C_6, tel qu'un groupe alkylène en C_4-C_5; ou X_2 représente un radical cycloalkylène en C_3-C_7, tel qu'un radical cycloalkylène en C_5-C_6,; R_2 représente un radical carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle tel qu'un groupe alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, tel que phényl-alcoxy-(C_1-C_4)-carbonyle, un radical (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle, tel qu'un radical alcoxy(C_1-C_4)-alcoxyC_2-C_5)-carbonyle, un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur, tel qu'un groupe alcoxy en C_1-C_4; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

17. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'alkyle en C_3-C_5, ou alcényle inférieur, tel qu'alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente le groupe de formule Ib, dans lequel p et r représentent 0 ou 1 et q représente 1; X_4 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_1-C_4, ou phényle, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, cycloalkyle à 3-7 chaînons, phényle ou imidazolyle, tel que 4-imidazolyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par le groupe hydroxy; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, tel qu'un groupe alkyle en C_1-C_4; R_2 représente un groupe carboxy, (alcoxy inférieur)-carbonyle, tel qu'un groupe alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, phényl-(alcoxy inférieur)-carbonyle, tel que phényl-alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle, (alcoxy inférieur)-(alcoxy inférieur)-carbonyle tel qu'un groupe alcoxy(C_1-C_4)-alcoxy-(C_2-C_5)-carbonyle, un groupe hydroxy ou alcoxy inférieur tel qu'un groupe alcoxy en C_1-C_4; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

18. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle inférieur, tel qu'un radical alkyle en C_3-C_5, ou bien un radical alcényle inférieur, tel qu'alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente le groupe de formule Ib dans lequel p représente un nombre entier allant de 1 à 8 et q ainsi que r représentent 0; R_2 représente un groupe hydroxy, alcoxy inférieur tel qu'alcoxy en C_1-C_4, phényl-alcoxy inférieur tel que phényl-alcoxy-(C_1-C_4), phénoxy, un groupe alcanoylamino inférieur, tel qu'alcanoyl(C_1-C_4)-amino, un groupe phényl-(alcanoyl inférieur)-amino, tel que phényl-alcanoyl(C_1-C_4)-amino, un groupe (alcane inférieur)-sulfonylamino, tel qu'un groupe alcane(C_1-C_4)-sulfonylamino; et R_3 représente le groupe

carboxy ou, en premier lieu, 5-tétrazolyle; les radicaux (hétéro)aromatiques, y compris les cycles A et B, étant éventuellement substitués chacun par un atome d'halogène ou par un groupe trifluorométhyle, hydroxy, alcoxy inférieur, alkyle inférieur ou hydroxy-alkyle inférieur, sous forme libre ou sous forme de sel.

19. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel R_1 représente un radical alkyle en C_3-C_5 ou, en second lieu, un radical alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p et r représentent, indépendamment l'un de l'autre, 0 ou 1, et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, hydroxyalkyle en C_1-C_4, cycloalkyl(C_3-C_7)-alkyle(C_1-C_4), phénylalkyle(C_1-C_4), ou imidazolyl-alkyle(C_1-C_4); et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4; ou X_4 et X_5 représentent ensemble le groupe tétraméthylène ou pentaméthylène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, ainsi qu'un groupe phényl-alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

20. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5 ou, en second lieu, un groupe alcényle en C_3-C_5; X_1 représente CO ou SO_2; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p et r représentent chacun 0 ou 1 et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4, hydroxyalkyle en C_1-C_4, cycloalkyl(C_3-C_7)-alkyle(C_1-C_4), phényl-alkyle(C_1-C_4), ou imidazolyl-alkyle(C_1-C_4); et X_5 représente un atome d'hydrogène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle, ou un groupe phényl-alcoxy(C_1-C_4)-carbonyle; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

21. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel q et r représentent 0 et p représente 1 à 3, ou dans lequel p et q représentent 1 et r représente 0; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4; X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4; R_2 représente un groupe carboxy, alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe carboxy ou 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

22. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans lequel R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

23. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p représente 0 ou 1, r représente 0 et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4; et X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4; ou X_4 et X_5 représentent ensemble le groupe tétraméthylène ou pentaméthylène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

24. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p représente 0 ou 1, r représente 0 et q représente 1; X_4 et X_5 représentent ensemble le groupe tétraméthylène ou pentaméthylène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

25. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_3-C_5; X_1 représente CO; X_2 représente un groupe de formule Ib dans lequel p et r représentent 0 ou 1 et q représente 1; X_4 représente un groupe alkyle en C_1-C_4; et X_5 représente un atome d'hydrogène; R_2 représente un groupe carboxy ou alcoxy(C_2-C_5)-carbonyle; et R_3 représente le groupe 5-tétrazolyle, sous forme libre ou sous forme de sel.

26. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé de formule Ia, selon l'une des revendications 14 à 25, dans lequel X_2 représente un groupe de formule Ib, q représente 1 et X_4 et X_5 ont des significations différentes, sous forme libre ou sous forme de sel, et dans lequel l'atome de carbone asymétrique concerné, portant les variables X_4 et X_5, a la configuration S.

27. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation de la (S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

28. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation de la N-(2-carboxy-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

29. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation de la N-(2-carboxy-2-éthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

30. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation de la (S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-éthoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

31. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation de la N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine, sous forme libre ou sous forme de sel, selon la revendication 1.

32. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé selon la revendication 1, choisi parmi les suivants:
(S)-N-(1-carboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2-éthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-hydroxyméthyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxy-2-méthylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxy-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine
et
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-5-oxopent-N-5-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
chacun sous forme libre ou sous forme de sel.

33. Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un composé selon la revendication 1, choisi parmi les suivants:
N-carboxyméthyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-méthoxycarbonyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[1-carboxy-2-(4-fluorophényl)éthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(4-fluorophényl)-1-méthoxycarbonyléthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(4-fluorophényl)-1-hydroxyméthyléthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophényl)éthyl]-N-pentanoylamine,
N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-[2-(4-fluorophényl)-1-méthoxycarbonyléthyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-(1-hydroxyméthyl-2-phényléthyl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-(1-hydroxyméthyl-2-imidazol-4-yléthyl)-N-pentanoylamine,
(R)-N-(1-carboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-carboxy-2-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-méthoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyéthyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanoyl-N-(1-carboxyéthyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-cyclohexyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-méthoxycarbonyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
(R)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-méthoxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-benzyloxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-méthoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,

N-(3-hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-méthoxycarbonyl-1-méthyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxy-1-méthyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(5-hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-éthoxycarbonyl-3-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-carboxy-3-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-phénoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[3-(4-hydroxyphényl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[8-hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-méthanesulfonylaminoéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-acétylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-méthoxy-2-oxo-1-phényléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(4-hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[3-(4-hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-éthoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(3-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
cis-N-(4-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
cis-N-(2-éthoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
cis-N-(2-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-[2-(4-hydroxyphényl)éthylaminocarbonyl]-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-[2-(4-hydroxyphényl)éthylaminocarbonyl]-2-méthylprop-1-yl)]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2,2-diméthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(4-phénoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phényl-2-oxoéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanoyl-N-(1-carboxy-1-méthyléthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(4-hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-[3-bromo-2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoylamine,
N-(2-acétylaminoéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-[2-(n-butoxycarbonyl)-2,2-tétraméthylène-éthyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-benzylaminocarbonyl-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butyloxycarbonyl-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-méthoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-diéthylaminocarbonyl-2,2-tétraméthylène-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-méthyl-2-morpholine-4-ylcarbonylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxy-1-éthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl-)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(5-amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-éthoxycarbonyl-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentaméthylène-éthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylmé-

thyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-éthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonyléthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxyéthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-méthylaminocarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-diméthylaminocarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-morpholine-4-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2'-carboxybiphényl-4-ylméthyl)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(1,2-dicarboxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-phénylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-hydroxyméthyl-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(R)-N-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-hydroxy-1-méthoxycarbonyl-éthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-pentanoyl-N-(1H-tétrazol-5-ylméthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-pentanoyl-N-pyrid-3-ylméthyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-4-guanidinobut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-méthoxycarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-benzyloxycarbonyl-1-méthyléthyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-méthylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(1-carboxy-2-hydroxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-hydroxyéthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-(2-phényléthylaminocarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrasol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-benzyloxy-1-hydroxyméthyléthyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-3-ylméthyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-[2-méthyl-1-(1,2,3,4-tétrahydroquinol-1-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-(2-méthyl-1-pipéridine-1-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
(S)-N-[2-méthyl-1-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinol-2-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-(2-hydroxyméthyl-2-méthylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
N-éthoxycarbonyl-N-(2-éthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine et
N-(2-carboxy-2-méthylprop-1-yl)-N-éthoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]amine,
chacun sous forme libre ou sous forme de sel.

34. Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique contenant, en tant que substance active, un composé selon l'une des revendications 1 ou 3 à 33, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, éventuellement en plus d'adjuvants pharmaceutiques usuels, caractérisé en ce que l'on met la substance active, éventuellement avec addition d'adjuvants pharmaceutiques usuels, sous forme d'une composition pharmaceutique.

35. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 ou 3-33, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'un agent antihypertenseur.

36. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 ou 3-33, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou prophylactique de l'insuffisance cardiaque.

37. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 ou 3-33, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement utilisable, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou prophylactique de maladies qui sont provoquées par l'activité de l'angiotensine II.

tents Form 54/77

Patents Act 1977
(Rule 80 and Schedule 4)

The Patent Office

02APR96 E185202-2 D00245
P54/7700 35.00

THE PATENT OFFICE
H
-2 APR 1996
RECEIVED BY POST

RECEIVED IN
-9 APR 1996
EUROPEAN TRANSLATIONS

Filing a translation in connection with a European patent or a European patent application

(See the notes on the back of this form)

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your reference
4-17965/1+2/+

2. European patent number or publication number of application *(or International publication number (see note (e))*
0 443 983

3. Full name and address of the or of each applicant for or proprietor of the European patent (UK)
CIBA-GEIGY AG
141 KLYBECKSTRASSE
CH 4002, BASLE
SWITZERLAND

Patents ADP number *(if you know it)*
289256001

4. What kind of translated document listed at note (c) are you sending with this form?
1(i)

(Answer by writing 1(i), 1(ii), 1(iii) or 2)

5. Date when the European patent (UK) was granted or amended *(See note (f))*
28.02.96

6. Full name, address and postcode in the United Kingdom to which all correspondence relating to this form and translation should be sent
MR T SHARMAN
CIBA-GEIGY PLC
PATENT DEPARTMENT
HULLEY ROAD
MACCLESFIELD
SK10 2NX

Patents ADP number *(if you know it)*
2402002

7. Do you want the address in part 6 above to be the address for service recorded on the Register or to replace the address for service currently on the Register?
(If so then write 'YES')
yes

8. Signature — Date
T Sharman 29.3.96

9. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom
MR T SHARMAN 01625 888503

012.13.00

Patents Form 54/77

PATENTS ACT 1977

and

PATENTS (AMENDMENT) RULES 1987

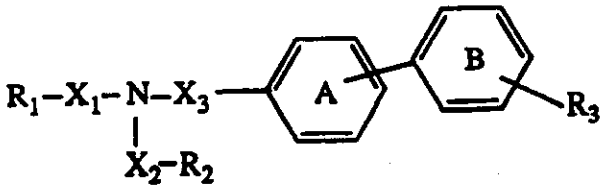
I, John William SPICER BSc PhD MRSC CChem,
translator to RWS Translations Ltd., of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby declare that I am conversant with the German and English languages and that to the best of my knowledge and belief the accompanying document is a true translation of the text on which the European Patent Office intends to grant or has granted European Patent No. 0,443,983
in the name of CIBA-GEIGY AG

Signed this 12th day of April 1996

J. W. SPICER
For and on behalf of RWS Translations Ltd.

0443983

The invention relates to compounds of the formula



(I),

in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene, C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl,

phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, 1H-tetrazol-5-yl, pyridyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently or one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally being unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or

independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; radicals and groups designated by "lower" containing up to and including 7 carbon atoms; in free form or in salt form, to a process for the preparation of these compounds, to the use of these compounds and to pharmaceutical preparations containing such a compound I in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt.

The compounds I can be present as salts, in particular pharmaceutically utilizable salts. If the compounds I have, for example, at least one basic centre, they can form acid addition salts. These are formed, for example, with strong inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, a phosphoric acid or a hydrohalic acid, with strong organic carboxylic acids, such as C_1-C_4alkanecarboxylic acids which are unsubstituted or substituted, for example, by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, phthalic or terephthalic acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example ascorbic, glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, for example aspartic or glutamic acid, or such as benzoic acid, or with organic sulfonic acids, such as C_1-C_4alkane- or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methane- or p-toluenesulfonic acid. Corresponding acid addition salts can also be formed with a basic centre which may additionally be present. The compounds I having at least one acid group (for example COOH or 5-tetrazolyl) can also form salts with bases. Suitable salts with bases are, for example, metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, for example ethyl-, tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethylpropylamine, or a

mono-, di- or trihydroxy lower alkylamine, for example mono-, di- or triethanolamine. Corresponding internal salts may furthermore be formed. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, for example, for the isolation or purification of free compounds I or their pharmaceutically utilizable salts, are also included.

Bridging C_2-C_8alkylene is in particular C_4-C_5alkylene.

A 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to four identical or different heteroatoms, such as nitrogen, oxygen or sulfur atoms, preferably one, two, three or four nitrogen atoms, an oxygen atom or a sulfur atoms, is, for example, a 5-membered monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa- or monothia-cyclic aryl radical, such as pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl and thienyl, while a suitable appropriate 6-membered radical is in particular pyridyl. Appropriate aromatic radicals may be monosubstituted or polysubstituted, for example di- or trisubstituted, for example by identical or different radicals, for example selected from the group comprising: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and additionally being unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene.

Appropriate esterified carboxyl is, for example, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- and lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl.

Examples of appropriately substituted amino groups in substituted carbamoyl which may be mentioned are lower alkyl-lower alkenyl-, lower alkynyl-, phenyl-lower alkyl-, phenyl-lower alkenyl-, phenyl-lower alkynyl-, di-lower alkyl-, N-lower alkyl-N-phenyl-lower alkyl- and diphenyl-lower alkamino and also quinol-1-yl, isoquinol-2-yl, lower alkylene- and lower alkylenoxy-lower alkylene-amino.

An appropriate aliphatic hydrocarbon radical which is interrupted by -O- is in particular lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, or lower alkenyloxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl.

Above and below, unsaturated aliphatic, cycloaliphatic and araliphatic substituents are primarily not linked to an aromatic radical via the C atom from which a multiple bond extends.

(Hetero)aromatic radicals, if not defined differently, are in particular in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, for example di- or trisubstituted, in particular, for example, by a substituent selected from the group comprising halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl which are unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-.

The rings A and B are primarily a 4-biphenylyl, also a 2- or 3-biphenylyl ring system, where the radical R_3 is preferably located in the ortho-position of ring B. Correspondingly, the rings A and B are unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted, for example di- or trisubstituted, for example by identical or different radicals, for example selected from the group comprising: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl,

lower alkenyl or lower alkynyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-.

The general definitions used above and below, unless defined differently, have the following meanings:

The expression "lower" means that corresponding groups and compounds in each case in particular comprise not more than 7, preferably not more than 4, carbon atoms.

Halogen is in particular halogen of atomic number not more than 35, such as fluorine, chlorine or bromine, and also includes iodine.

Alkanoyl is, for example, lower alkanoyl and is in particular C_2-C_7alkanoyl, such as acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl or pivaloyl. C_2-C_5alkanoyl is preferred.

Haloalkylsulfamoyl is in particular halo-C_1-C_7alkanesulfamoyl and is, for example, trifluoromethane-, difluoromethane-,1,1,2-trifluoroethane- [sic] or heptafluoropropanesulfamoyl. Halo-C_1-C_4alkanesulfamoyl is preferred.

Lower alkyl is in particular C_1-C_7alkyl, for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, and also includes corresponding pentyl, hexyl and heptyl radicals. C_1-C_4alkyl is preferred.

Lower alkenyl is in particular C_3-C_7alkenyl and is, for example, 2-propenyl, or 1-, 2- or 3-butenyl. C_3-C_5alkenyl is preferred.

Lower alkynyl is in particular C_3-C_7alkynyl and is preferably propargyl.

Halo-lower alkyl is in particular halo-C_1-C_4alkyl, such as trifluoromethyl, 1,1,2-trifluoro-2-chloroethyl or chloromethyl.

Halo-lower alkenyl is in particular halo-C_3-C_5alkenyl, such as

3-chloroallyl.

Halo-lower alkynyl is in particular halo-C_3-C_5alkynyl, such as 3-chloropropargyl.

Hydroxy-lower alkyl is in particular hydroxy-C_1-C_4alkyl, such as hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl or 3-hydroxypropyl.

Hydroxy-lower alkenyl is in particular hydroxy-C_3-C_5alkenyl, such as 3-hydroxyallyl.

Hydroxy-lower alkynyl is in particular hydroxy-C_3-C_5alkynyl, such as 3-hydroxypropargyl.

Cycloalkyl is in particular C_3-C_7cycloalkyl and is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Cyclopentyl and cyclohexyl is [sic] preferred.

Cycloalkenyl is in particular C_3-C_7cycloalkenyl and is preferably cyclopent-2- and -3-enyl, or cyclohex-2- and -3-en-yl.

Phenyl-lower alkyl is in particular phenyl-C_1-C_4alkyl and is preferably benzyl, 1- and 2-phenethyl, while phenyl-lower alkenyl and phenyl-lower alkynyl are in particular phenyl-C_3-C_5alkenyl and -alkynyl, in particular 3-phenylallyl and 3-phenylpropargyl.

Pyrrolyl is, for example, 2- or 3-pyrrolyl. Pyrazolyl is 3- or 4-pyrazolyl. Imidazolyl is 2- or 4-imidazolyl. Triazolyl is, for example, 1,3,5-1H-triazol-2-yl or 1,3,4-triazol-2-yl. Tetrazolyl is, for example, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, furyl is 2- or 3-furyl and thienyl is 2- or 3-thienyl, while suitable pyridyl is 2- or 3- or 4-pyridyl.

Alkylene is in particular C_1-C_{10}alkylene or lower alkylene, such as C_1-C_7alkylene, and is straight-chain or branched and is in particular methylene, ethylene, propylene and butylene and also 1,2-propylene, 2-methyl-1,3-propylene and 2,2-dimethyl-1,3-propylene. C_1-C_5alkylene is preferred.

Alkylidene is in particular C_2-C_{10}alkylidene, such as ethylidene, 1,1- or 2,2-propylidene, also 1,1- or 2,2-butylidene or 1,1-, 2,2- or 3,3-pentylidene. C_2-C_5alkylidene is preferred.

Cycloalkylene is in particular C_3-C_7cycloalkylene and is, for example, 1,2-cyclopropylene, 1,2- or 1,3-cyclobutylene, 1,2- or 1,3-cyclopentylene, 1,2-, 1,3- or 1,4-cyclohexylene and 1,2-, 1,3- or 1,4-cycloheptylene. 1,3-Cyclopentylene and 1,4-cyclohexylene is [sic] preferred.

Lower alkoxy is in particular C_1-C_7alkoxy and is, for example, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy and also includes corresponding pentyloxy, hexyloxy and heptyloxy radicals. C_1-C_4alkoxy is preferred.

Lower alkoxy-lower alkyl is in particular C_1-C_4alkoxy-C_1-C_4alkyl, such as 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 2-n-propyloxyethyl or ethoxymethyl.

Lower alkoxy-lower alkenyl or -lower alkynyl is in particular C_1-C_5alkoxy-C_3-C_5alkenyl or -C_3-C_5alkynyl.

Lower alkoxycarbonyl is in particular C_2-C_8alkoxycarbonyl and is, for example, methoxy-, ethoxy-, propyloxy- or pivaloyloxycarbonyl. C_2-C_5alkoxycarbonyl is preferred.

Phenyl-lower alkoxycarbonyl is in particular phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl and is, for example, benzyloxy-, 1- or 2-phenylethoxy-, 3-phenylpropyloxy- or 4-phenylbutyloxycarbonyl. Benzyloxycarbonyl is preferred.

Lower alkenyloxycarbonyl is in particular C_3-C_5alkenyloxycarbonyl, preferably allyloxycarbonyl, while lower alkynyloxycarbonyl is in particular C_3-C_5alkynyloxycarbonyl, such as propargyloxycarbonyl.

Lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl is in particular C_1-C_4alkoxy-C_1-C_4alkoxycarbonyl, preferably ethoxyethoxycarbonyl, methoxyethoxycarbonyl and isopropyloxyethoxycarbonyl.

Lower alkylenoxy-lower alkylene is in particular C_1-C_4alkylenoxy-C_2-C_4alkylene, preferably ethylenoxyethylene.

Lower alkylamino is in particular C_1-C_7alkylamino and is, for example, methyl-, ethyl-, n-propyl- and isopropyl-amino. C_1-C_4alkylamino is preferred.

Lower alkenylamino is preferably C_3-C_5alkylamino, such as allyl- and methallylamino.

Lower alkynylamino is preferably C_3-C_5alkynylamino, such as propargylamino.

Phenyl-lower alkylamino is preferably phenyl-C_1-C_4alkylamino, in particular benzyl-, 1- and 2-phenylethylamino.

Phenyl-lower alkenylamino is preferably phenyl-C_3-C_5alkenylamino, in particular 3-phenylallylamino and 3-phenylmethallylamino.

Phenyl-lower alkynylamino is preferably phenyl-C_3-C_5alkynylamino, in particular 3-phenylpropargylamino.

Di-lower alkylamino is in particular di-C_1-C_4alkylamino, such as dimethyl-, diethyl-, di-n-propyl-, methylpropyl-, methylethyl-, methylbutylamino and dibutylamino.

N-lower alkyl-N-phenyl-lower alkylamino is in particular N-C_1-C_4alkyl-N-phenyl-C_1-C_4alkylamino, preferably methylbenzylamino and ethylbenzylamino.

Di-phenyl lower alkylamino is in particular di-phenyl-C_1-C_4alkylamino, preferably dibenzylamino.

Lower alkylenamino is in particular C_2-C_6alkylenamino, preferably pyrrolidin-1-yl or piperidin-1-yl.

Lower alkylenoxy-lower alkylenamino is in particular C_2-C_3-alkylenoxy-C_2-C_3alkylenamino, in particular morpholino.

Lower alkanoylamino is in particular C_1-C_5alkanoylamino, such as formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl- or pivaloylamino. C_2-C_5alkanoylamino is preferred.

Phenyl-lower alkanoylamino is in particular phenyl-C_2-C_5alkanoylamino, such as phenylacetyl- or phenylpropionylamino.

Lower-alkanesulfonylamino is in particular C_1-C_7alkanesulfonylamino, such as methane-, ethane-, propane- or butanesulfonylamino. C_1-C_4alkanesulfonylamino is preferred.

Lower alkenyloxy is in particular C_3-C_7alkenyloxy and is, for example, allyloxy or but-2-enyloxy or but-3-enyloxy. C_3-C_5alkenyloxy is preferred.

Phenyl-lower alkoxy is in particular phenyl-C_1-C_4alkoxy, such as benzyloxy, 1- or 2-phenylethoxy, 3-phenylpropyloxy or 4-phenylbutyloxy.

Lower alkenyloxy-lower alkyl is in particular C_3-C_5alkenyloxy-C_1-C_4alkyl, such as 2-allyloxyethyl, and lower alkenyloxy-lower alkenyl or -lower alkynyl is in particular C_3-C_5alkenyloxy-C_3-C_5alkenyl or -C_3-C_5alkynyl.

Extensive pharmacological investigations have shown that the compounds I and their pharmaceutically utilizable salts have, for example, pronounced angiotinsin II antagonist properties.

As is known, angiotensin II has strong vasoconstrictor properties and additionally stimulates aldosterone secretion and thus causes distinct sodium/water retention. The consequence of angiotensin II activity is manifested, inter alia, in an increase in blood pressure. The importance of angiotensin II antagonists is in suppressing the vasoconstrictor and aldosterone secretion-stimulating effects caused by angiotensin II by competitive inhibition of the binding of angiotensin II to the receptors.

The angiotensin II antagonist properties of the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts can be

detected in the angiotensin II binding test. Rat smooth muscle cells from homogenized rat aorta are used here. The solid centrifugate is suspended in 50 mM tris buffer (pH 7.4) using peptidase inhibitors. The samples are incubated for 60 minutes at 25°C with ^{125}I-angiotensin II (0.175 nM) and a varying concentration of angiotensin II or test substance. The incubation is then ended by addition of sodium chloride buffered with ice-cold phosphate, and the mixture is filtered through Whatman GF/F filters. The filters are counted using a gamma counter. The IC_{50} values are determined from the dose-effect curve. IC_{50} values from about 10 nM are determined for the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts.

For the determination of angiotensin II-induced vasoconstriction, investigations on the isolated rabbit aorta ring can be used. For this purpose, aorta rings are dissected from each chest and fixed between 2 parallel clamps at an initial tension of 2 g. The rings are then immersed in 20 ml of a tissue bath at 37°C and aerated with a mixture of 95 % O_2 and 5 % CO_2. The isometric reactions are measured. At 20-minute intervals, the rings are alternately stimulated with 10 nM angiotensin II (Hypertensin-CIBA) and 5 nM noradrenaline chloride. The rings are then incubated with selected concentrations of the test substances before treatment with the agonists. The data are analysed using a Buxco digital computer. The concentrations which cause a 50 % inhibition of the initial control values are given as IC_{50} values. IC_{50} values from about 5 nM are determined for the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts.

The fact that the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts can reduce high blood pressure induced by angiotensin II can be verified in the normotensive anaesthetized rat test model. After calibration of the preparations with 0.9 % NaCl (1 ml/kg i.v.), noradrenaline (1 µg/kg i.v.) or angiotensin II (0.3 µg/kg i.v.) in each case, increasing doses (3-6) of the test substance are intravenously injected by bolus injection, after which angiotensin II or noradrenaline is administered after each dose at 5 minute intervals. The blood pressure is measured directly in the carotid

artery and recorded using an on-line data recording system (Buxco). The specificity of the angiotensin II antagonism is shown by the selective inhibition of the pressure effect produced by angiotensin II, but not that produced by noradrenaline. In this test model, the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts show an inhibiting effect from a dose of about 0.3 mg/kg i.v.

The antihypertensive activity of the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts may also be manifested in the renally hypertensive rat test model. High blood pressure is produced in male rats by constricting a renal artery according to the Goldblatt method. Doses of the test substance are administered to the rats by means of a stomach tube. Control animals receive an equivalent volume of solvent. Blood pressure and heart beat are measured indirectly at intervals in conscious animals by the tail clamp method of Gerold et al. [Helv. Physiol. Acta 24, (1966), 58] before administration of the test substance or of the solvent and during the course of the experiments. It was possible to detect the pronounced antihypertensive effect from a dose of about 30 mg/kg p.o.

The compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts can therefore be used, for example, as active ingredients in antihypertensives which are employed, for example, for the treatment of high blood pressure and cardiac insufficiency.

The invention thus relates to the use of the compounds of the formula I and their pharmaceutically utilizable salts for the production of appropriate medicaments and to the therapeutic treatment of high blood pressure and cardiac insufficiency. The industrial production of the active substances is also included in the production of the medicaments.

The invention relates primarily to compounds of the formula I and their salts, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which

is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene, C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkylene being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower

alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently or one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or

different heteroatoms. R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl,

lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, hydroxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is alkylene or alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a cycloalkyl, cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is

unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, lower alkenyloxy-lower alkyl, -lower alkenyl and -lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which X_2 is alkylene or alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a cycloalkyl, cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a C atom of alkylene or alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene and the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl,

phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; and the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 have the meanings indicated immediately above and the (hetero)aromatic ring including the rings A and B can be substituted as indicated immediately above.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for their part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene which can be fused at two adjacent carbon atoms to a benzene ring, or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted,

monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are each additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for their part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3

is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are in each case additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl.

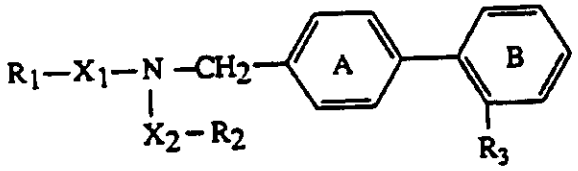
The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for their part can additionally be substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene; it being possible for a C atom of alkylene or alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene and the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 have the meanings indicated immediately above and the (hetero)aromatic rings including the rings A and B can be substituted as indicated immediately above.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which the variables R_1, X_1 and R_3 have the meanings in each case indicated above; X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl and R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl which is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, amino, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl- or lower alkanesulfonylamino, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy; X_3 is $-CH_2-$; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected

from halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula I and their salts, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl, where a C atom of lower alkylene or lower alkylidene can be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; and the variables X_1, X_3, R_1, R_2 and R_3 have the meanings indicated immediately above and the rings A and B can be substituted as indicated immediately above.

The invention relates in particular to compounds of the formula

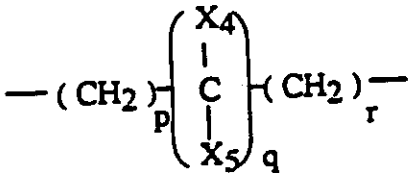


(Ia)

and their salts in which the variables R_1, X_1, X_2, R_2 and R_3 have the meanings in each case indicated above and the rings A and B can be substituted as indicated immediately above.

The invention relates in particular to compounds of the formula Ia and their salts, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl or 3- to 7-membered cycloalkyl, it being possible for a C atom of lower alkylene or lower alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, in particular C_4-C_5alkylene, or in which X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, and the variables R_1, X_1, R_2 and R_3 have the meanings in each case indicated above and the rings A and B can be substituted as indicated immediately above.

The invention relates in particular to compounds of the formula Ia and their salts, in which X_2 is the group of the formula



(Ib)

in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are in each case 0; X_4 is lower alkyl or phenyl which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl and X_5 is hydrogen or lower alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 have the meanings in each case indicated above; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula Ia and their salts, in which X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are each 0; X_4 is lower alkyl or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, in particular C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, in particular C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 have the meanings in each case indicated above; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is lower alkyl, in particular

C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, in particular C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, such as cyclohexyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, such as C_5-C_6cycloalkylene, such as 1,4-cyclohexylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is lower alkyl, in particular C_3-C_5alkyl, or else lower alkenyl, in particular C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, such as cyclohexyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl.

The invention relates in particular to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is lower alkyl, in particular

C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, in particular C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 1-8 and q and r are 0; R_2 is hydroxyl, lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy, phenyl-lower alkoxy, such as phenyl-C_1-C_4alkoxy, phenoxy, lower alkanoylamino, such as C_1-C_4alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino, such as phenyl-C_1-C_4alkanoylamino, or lower alkanesulfonylamino, such as C_1-C_4alkanesulfonylamino; R_3 is carboxyl or primarily 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl.

The invention relates primarily to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r independently of one another are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1- or 2-butyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, such as hydroxymethyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, such as cyclohexylmethyl, phenyl-C_1-C_4alkyl, such as benzyl, or imidazolyl-C_1-C_4alkyl, such as imidazol-4-ylmethyl; X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl, such as methyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene or else pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl or else phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, such as benzyloxycarbonyl; R_3 is carboxyl or in particular 5-tetrazolyl.

The invention relates primarily to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are each 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or 1- or 2-butyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, such as hydroxymethyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, such as cyclohexylmethyl, phenyl-C_1-C_4alkyl, such as benzyl, or imidazolyl-C_1-C_4alkyl, such as imidazol-4-ylmethyl; X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, or else phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, such as benzyloxycarbonyl; R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl.

The invention relates primarily to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is C_3-C_5alkyl, such as propyl, butyl or

pentyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which q and r are 0 and p is 1 to 3, in particular 2, or in which p and q are 1 and r is 0; X_4 is C_1-C_4alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or 1- or 2-butyl; X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl, such as methyl; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, such as methoxy- or ethoxycarbonyl; R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl.

The invention relates primarily to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is C_3-C_5alkyl, such as propyl, butyl or pentyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or 1- or 2-butyl; X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl, such as methyl or ethyl, or X_4 and X_5 together are tetramethylene or pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, such as methoxy- or ethoxycarbonyl; R_3 is 5-tetrazolyl.

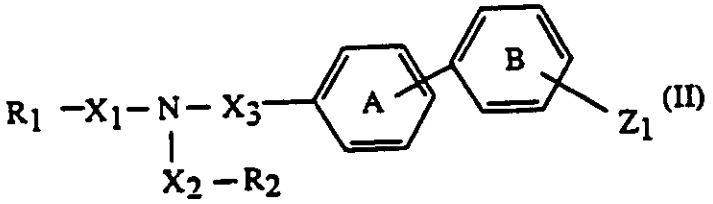
The invention relates primarily to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is C_3-C_5alkyl, such as propyl, butyl or pentyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1 and r is 0 and q is 1; X_4 and X_5 together are tetramethylene or else pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, such as methoxy- or ethoxycarbonyl; R_3 is 5-tetrazolyl.

The invention relates primarily to compounds of the formula Ia and their salts, in which R_1 is C_3-C_5alkyl, such as propyl, butyl or pentyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or 1- or 2-butyl; X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl, such as methoxy- or ethoxycarbonyl; R_3 is 5-tetrazolyl.

The invention relates in particular to the novel compounds shown in the examples and to the modes of preparation described therein.

The invention relates to processes for the preparation of the compounds according to the invention. The preparation of compounds of the formula Ia and their salts is carried out in a manner known per se and comprises, for example,

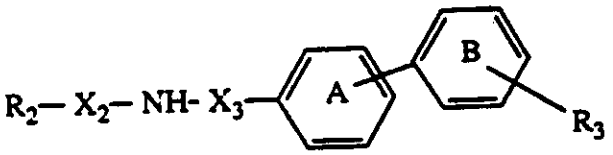
a) in a compound of the formula



(II)

or a salt thereof in which Z_1 is a radical which can be converted into R_3, converting Z_1 to R_3 or

b) reacting a compound of the formula R_1-X_1OH (IIIa), a reactive derivative thereof or a salt thereof with a compound of the formula



(IIIb)

or a salt thereof and in each case, if desired, converting a compound I in free form or in salt form obtainable according to the process or in another way into another compound I, separating a mixture of isomers obtainable according to the process and isolating the desired isomer and/or converting a free compound I obtainable according to the process into a salt or converting a salt of a compound I obtainable according to the process into the free compound I or into another salt.

Salts of starting materials which have at least one basic centre, for example of the formula IIIb, are appropriate acid addition salts, while salts of starting materials which have an acidic group, for example of the formula (IIIa), are present as salts with bases, in each case as mentioned above in connection with corresponding salts of the formula I.

Z_1 radicals which can be converted into the variable R_3 are, for example, cyano, mercapto, halogen, the group $-N_2^+A^-$, in which A^- is an anion derived from an acid, amino and various functionally modified forms of COOH, SO_3H, PO_3H_2 or PO_2H_2 as well as N-protected 5-tetrazolyl.

Reactive derivatives of compounds of the formula IIIa are, for example, activated esters or reactive anhydrides derived therefrom, and also reactive cyclic amides.

The reactions described above and below in the variants are carried out in a manner known per se, for example in the absence or, customarily, in the presence of a suitable solvent or diluent or a mixture thereof, the reaction, as required, being carried out with cooling, at room temperature or with warming, for example in a temperature range from about -80°C up to the boiling point of the reaction medium, preferably from about -10° to about +200°C, and, if necessary, in a closed vessel, under pressure, in an inert gas atmosphere and/or under anhydrous conditions.

Process variant a):

Z_1 radicals which can be converted into 5-tetrazolyl R_3 are, for example, cyano or protected 5-tetrazolyl.

To prepare compounds of the formula I in which R_3 is 5-tetrazolyl, a starting material of the formula II, for example, is used in which Z_1 is cyano, and this is reacted with an azide, such as HN_3 or in particular a salt, such as an alkali metal salt, thereof or with an organotin azide, such as tri(lower)alkyl- or triaryltin azide. Preferred azides are, for example, sodium azide and potassium azide and also tri-C_1-C_4alkyl azide, for example triethyl- or tributyltin azide, and triphenyltin azide. Preferably, the tetrazol-5-yl formation is carried out with those compounds of the formula II in which R_2 is different from carboxyl.

Suitable protecting groups for protected 5-tetrazolyl are the protecting groups customarily used in tetrazole chemistry, in particular triphenylmethyl, benzyl which is unsubstituted or substituted, for example by nitro, such as 4-nitrobenzyl, lower alkoxymethyl, such as methoxy- and ethoxymethyl, lower alkylthiomethyl, such as methylthiomethyl, silyl, such as tri-lower alkylsilyl, for example dimethyl-tert-butyl- and triisopropylsilyl, and 2-cyanoethyl, also lower alkoxy-lower alkoxymethyl, such as 2-methoxyethoxymethyl, benzyloxymethyl and phenacyl.

The protecting groups are removed using known methods, for example as described in J.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1980). Thus, for example, the triphenylmethyl group is customarily removed by hydrolysis, in particular in the presence of an acid, or hydrogenolysis in the presence of a hydrogenation catalyst, 4-nitrobenzyl is removed, for example, by hydrogenolysis in the presence of a hydrogenation catalyst, methoxy- or ethoxymethyl is removed, for example, by treating with a tri-lower alkyltin bromide, such as triethyl- or tributyltin bromide, methylthiomethyl is removed, for example, by treating with trifluoroacetic acid, silyl radicals are removed, for example, by treating with fluorides, such as tetra-lower alkylammonium fluorides, for example tetrabutylammonium fluoride, or alkali metal fluorides, for example sodium fluoride, or 2-cyanoethyl is removed, for example, by hydrolysis, for example with sodium hydroxide solution, 2-methoxyethoxymethyl is removed, for example, by hydrolysis, for example with hydrochloric acid, and benzyloxymethyl and phenacyl are removed, for example, by hydrogenolysis in the presence of a hydrogenation catalyst.

A radical which can be converted into SO_3H=R_3 is, for example, the mercapto group. Starting compounds of the formula II containing a group of this type are, for example, oxidised by oxidation processes known per se to give those compounds of the formula I in which R_3 is SO_3H. Suitable oxidising agents are, for example, inorganic peracids, such as peracids of mineral acids, for example periodic acid or persulfuric acid, organic peracids, such as appropriate percarboxylic or persulfonic acids, for example performic, peracetic, trifluoroperacetic or perbenzoic acid or p-toluenepersulfonic acid, or mixtures of hydrogen peroxide and acids, for example a mixture of hydrogen peroxide with acetic acid.

The oxidation is often carried out in the presence of suitable catalysts, suitable acids, such as substituted or unsubstituted carboxylic acids, for example acetic acid or trifluoroacetic acid, or transition metal oxides, such as oxides of elements of sub-group VII, for example vanadium oxide, molybdenum oxide or tungsten oxide, being mentioned as catalysts. The oxidation is

carried out under mild conditions, for example at temperatures from about -50° to about +100°C.

A group which can be converted into PO_3H_2=R_3 is to be understood as meaning, for example, a group $N_2^+A^-$, in which A^- is an anion of an acid, such as a mineral acid. Diazonium compounds of this type are, for example, reacted in a manner known per se with a P(III) halide, such as PCl_3 or PBr_3, and worked up by hydrolysis, those compounds of the formula I being obtainable in which R_3 is PO_3H_2.

A suitable Z_1 radical which can be converted into haloalkylsulfamoyl R_3 is, for example, primary amino.

In order to prepare compounds of the formula I in which R_3 is haloalkylsulfamoyl, corresponding anilines, for example, are reacted with a customarily reactively [sic] esterified haloalkylsulfonic acid, the reaction being carried out, if desired, in the presence of a base. A suitable preferred reactively esterified halosulfonic acid is the corresponding halide, such as a chloride or bromide.

A radical Z_1 which can be converted into COOH=R_3 is, for example, a functionally modified carboxyl, such as cyano, esterified or amidated carboxyl, hydroxymethyl or formyl.

Esterified carboxyl is, for example, carboxyl esterified with a substituted or unsubstituted aliphatic, cycloaliphatic or aromatic alcohol. An aliphatic alcohol is, for example, a lower alkanol, such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec- or tert-butanol, while a suitable cycloaliphatic alcohol is, for example, a 3- to 8-membered cycloalkanol, such as cyclopentanol, -hexanol or -heptanol. An aromatic alcohol is, for example, a phenol or heterocyclic alcohol, which may in each case be substituted or unsubstituted, in particular hydroxypyridine, for example 2-, 3- or 4-hydroxypyridine. Carboxyl can also be esterifed with a silylated alcohol and is in particular tri-(C_1-C_4)alkylsilyl-(C_1-C_4)alkoxycarbonyl, in particular trimethylsilylethoxycarbonyl.

Amidated carboxyl is, for example, carbamoyl, carbamoyl which is monosubstituted by hydroxyl, amino or substituted or unsubstituted phenyl, carbamoyl which is mono- or disubstituted by lower alkyl or carbamoyl which is disubstituted by 4- to 7-membered alkylene or 3-aza-, 3-lower alkylaza-, 3-oxo- or 3-thiaalkylene. Examples which may be mentioned are carbamoyl, N-mono- or N,N-di-lower alkylcarbamoyl, such as N-methyl-, N-ethyl-, N,N-dimethyl-, N,N-diethyl- or N,N-dipropylcarbamoyl, pyrrolidino- or piperidinocarbonyl, morpholino-, piperazino- or 4-methylpiperazino- and also thiomorpholinocarbonyl, anilinocarbonyl or anilinocarbonyl substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen.

Preferred functionally modified carboxyl is, for example, lower alkoxycarbonyl, such as methoxy- or ethoxycarbonyl, tri-(C_1-C_4)alkylsilyl-(C_1-C_4)alkoxycarbonyl, in particular trimethylsilylethoxycarbonyl, or cyano. Compounds of the formula I in which R_3 is carboxyl can be prepared, for example, starting from compounds of the formula II in which Z_1 is functionally modified carboxyl, in a manner known per se, for example by hydrolysis, in particular in the presence of a base, in the case of appropriate tri-(C-C)alkylsilyl-(C-C)alkoxycarbonyl derivatives, for example, by treating with an ammonium fluoride, such as tetra-lower alkyl ammonium fluoride, for example tetra-n-butylammonium fluoride, or in the case of benzyloxycarbonyl derivatives by hydrogenolysis in the presence of a hydrogenation catalyst, or starting from those compounds of the formula II in which Z_1 is hydroxymethyl or formyl, by oxidation using customary oxidising agents.

The oxidation is carried out, for example, in an inert solvent, such as a lower alkanecarboxylic acid, for example acetic acid, a ketone, for example acetone, an ether, for example tetrahydrofuran, a heterocyclic aromatic, for example pyridine, or water or a mixture thereof, if necessary with cooling or warming, for example from about 0° to about 150°C. Suitable oxidising agents are, for example, oxidising transition metal compounds, in particular those with elements of sub-groups I, VI or VIII. Examples which may be mentioned are: silver compounds, such as silver nitrate, silver oxide or silver picolinate, chromium

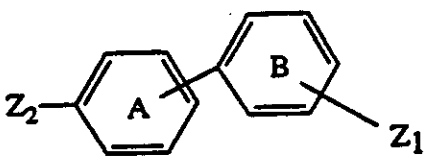
compounds, such as chromium trioxide or potassium dichromate, manganese compounds, such as potassium permanganate, tetrabutylammonium permanganate or benzyl(triethyl)ammonium permanganate. Other oxidising agents are, for example, suitable compounds with elements of main group IV, such as lead dioxide, or halogen-oxygen compounds, such as sodium iodate or potassium periodate.

Thus, for example, hydroxymethyl and formyl is [sic] oxidised to carboxyl R_3.

This variant is preferably suitable for the preparation of those compounds of the formula I in which the variables have meanings which are different from unsaturated radicals.

Suitable bases are, for example, alkali metal hydroxides, hydrides, amides, alkanolates, carbonates, triphenylmethylides, di-lower alkylamides, aminoalkylamides or lower alkylsilylamides, naphthaleneamines, lower alkylamines, basic heterocycles, ammonium hydroxides, and carbocyclic amines. Examples which may be mentioned are sodium hydroxide, sodium hydride, sodium amide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, potassium carbonate, lithium triphenylmethylide, lithium diisopropylamide, potassium 3-(aminopropyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, dimethylaminonaphthalene, di- or triethylamine, or ethyldiisopropylamine, N-methylpiperidine, pyridine, benzyltrimethylammonium hydroxide, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) and 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

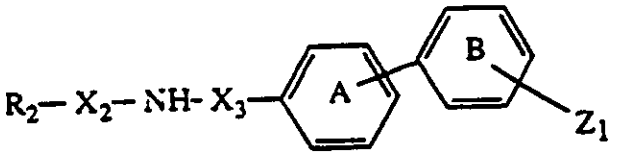
The starting material of the formula II is accessible, for example, by reacting a compound of the formula R_2-X_2-NH_2 (IIa) with a compound of the formula



(IIb),

in which Z_2 is -X_3-Z_4 and Z_4 is reactive esterified hydroxyl, for

example in the presence of a base, and reacting the compound thus obtained of the formula



(IIc)

in the next reaction step with a compound of the formula IIIa, for example analogously to variant b).

Reactive esterified hydroxyl Z_4 is in particular hydroxyl esterified with a strong inorganic acid or organic sulfonic acid, for example halogen, such as chlorine, bromine or iodine, sulfonyloxy, such as hydroxysulfonyloxy, halosulfonyloxy, for example fluorosulfonyloxy, C_1-C_7alkanesulfonyloxy which is unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methane- or trifluoromethanesulfonyloxy, C_5-C_7cycloalkanesulfonyloxy, for example cyclohexanesulfonyloxy, or benzenesulfonyloxy which is unsubstituted or substituted, for example by C_1-C_7alkyl or halogen, for example p-bromobenzene- or p-toluenesulfonyloxy.

Compounds of the formula IIb, for their part, are known, for example, from EP 253,310 or can be prepared in a manner known per se. Compounds of the formula (IIa) are essentially known or are accessible analogously to preparation processes known per se.

Process variant b):

Activated esters of compounds of the formula IIIa are in particular esters which are unsaturated at the linking carbon atom of the esterifying radical, for example of the vinyl ester type, such as vinyl esters (obtainable, for example, by transesterification of an appropriate ester with vinyl acetate; activated vinyl ester method), carbamoylvinyl esters (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with an isoxazolium reagent; 1,2-oxazolium or Woodward method) or 1-lower alkoxyvinyl esters (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with a lower alkoxyacetylene; ethoxyacetylene method), or esters of the amidino type, such as N,N'-disubstituted amidino esters

(obtainable, for example, by treating the appropriate acid with a suitable N,N'-disubstituted carbodiimide, for example N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; carbodiimide method) or N,N-disubstituted amidino esters (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with an N,N-disubstituted cyanamide; cyanamide method),suitable aryl esters, in particular phenyl esters substituted by electron-attracting substituents (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with a suitably substituted phenol, for example 4-nitrophenol, 4-methylsulfonylphenol, 2,4,5-trichlorophenol, 2,3,4,5,6-pentachlorophenol or 4-phenyldiazophenol, in the presence of a condensing agent, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; activated aryl ester method), cyanomethyl esters (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with chloroacetonitrile in the presence of a base; cyanomethyl ester method), thio esters, in particular phenylthio esters which are unsubstituted or substituted, for example by nitro, (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with thiophenols which are unsubstituted or substituted, for example by nitro, inter alia with the aid of the anhydride or carbodiimide method; activated thiol ester method) or in particular amino or amido esters (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with an N-hydroxyamino or N-hydroxyamido compound and their activated derivatives, for example N-hydroxysuccinimide, N-hydroxypiperidine, N-hydroxyphthalimide, N-hydroxy-5-norbornene- or norbonane-2,3-dicarboximide, 1-hydroxybenzotriazole or benzotriazol-1-yloxyphosphonium salts or benzotriazol-1-yluronium salts, or 3-hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-4-one, for example by the anhydride or carbodiimide method; activated N-hydroxy ester method).

Anhydrides of acids can be symmetrical or preferably mixed anhydrides of these acids, for example anhydrides with inorganic acids, such as acid halides, in particular acid chlorides, (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with thionyl chloride, phosphorus pentachloride or oxalyl chloride; acid chloride method), azides (obtainable, for example, from an appropriate acid ester via the corresponding hydrazide and its

treatment with nitrous acid; azide method), anhydrides with carbonic acid half-esters, for example lower alkyl carbonate half-esters (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with lower alkyl chloroformates or with a 1-lower alkoxycarbonyl-2-lower alkoxy-1,2-dihydroquinoline, for example 1-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline; mixed O-alkylcarbonic anhydride method), anhydrides with dihalogenated, in particular dichlorinated, phosphoric acid (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with phosphorus oxychloride; phosphorus oxychloride method), anhydrides with other phosphoric acid derivatives (for example those which can be obtained with phenyl N-phenylphosphoramidochloridate) or with phosphorous acid derivatives, or anhydrides with organic acids, such as mixed anhydrides with organic carboxylic acids (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with a substituted or unsubstituted lower alkane- or phenyl-lower alkane carbonyl halide, for example phenylacetyl, pivaloyl or trifluoroacetyl chloride; mixed carbonic anhydride method) or with organic sulfonic acids (obtainable, for example, by treating a salt, such as an alkali metal salt, of the appropriate acid with a suitable organic sulfonyl halide, such as lower alkane- or arylsulfonyl chloride, for example methane- or p-toluenesulfonyl chloride; mixed sulfonic anhydride method), and also symmetrical anhydrides (obtainable, for example, by condensation of the appropriate acid in the presence of a carbodiimide or of 1-diethylaminopropyne; symmetrical anhydride method).

Suitable cyclic amides are in particular amides having five-membered diazacyclic compounds of aromatic character, such as amides with imidazoles, for example imidazole (obtainable, for example, by treating the appropriate acid with N,N'-carbonyldiimidazole; imidazole method), or pyrazoles, for example 3,5-dimethylpyrazole (obtainable, for example, via the acid hydrazide by treating with acetylacetone; pyrazolide method).

The condensation reaction for the preparation of the amide bond can be carried out in a manner known per se, for example as described in standard texts, such as Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), 4th edition,

Volume 15/II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, "The Peptides" (editors E. Gross and J.Meienhofer), Volumes 1 and 2, Academic Press, London and New York, 1979/1980, or M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin 1984.

The condensation reaction can be carried out in the presence of one of the customary condensing agents. Customary condensing agents are, for example, carbodiimides, for example diethyl-, dipropyl- or N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide or in particular dicyclohexylcarbodiimide, and also suitable carbonyl compounds, for example carbonyldiimidazole, 1,2-oxazolium compounds, for example 2-ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonate and 2-tert-butyl-5-methylisoxazolium perchlorate, or a suitable acylamino compound, for example 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, and also activated phosphoric acid derivatives, for example diphenylphosphoryl azide, diethylphosphoryl cyanide, phenyl N-phenylphosphoramidochloridates, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinoyl chloride or 1-benzotriazolyloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphas [sic].

If desired, an organic base is added, for example a tri-lower alkylamine having bulky radicals, for example ethyldiisopropylamine, or a heterocyclic base, for example pyridine, 4-dimethylaminopyridine or preferably N-methylmorpholine.

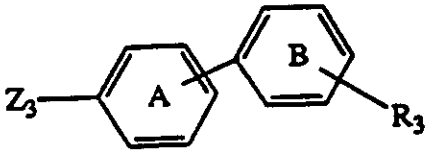
The condensation of acid anhydrides with amines can be carried out, for example, in the presence of inorganic carbonates, for example alkali metal carbonates or hydrogencarbonates, such as sodium or potassium carbonate or hydrogencarbonate (customarily together with a sulfate).

The condensation reaction is preferably carried out in an inert polar aprotic, preferably anhydrous, solvent or solvent mixture, for example in a carboxamide, for example formamide or dimethylformamide, a halogenated hydrocarbon, for example methylene chloride, carbon tetrachloride or chlorobenzene, a ketone, for example acetone, cyclic ether [sic], for example tetrahydrofuran, an ester, for example ethyl acetate, or a

nitrile, for example acetonitrile, or in mixtures thereof, if desired at reduced or elevated temperature, for example in a temperature range from about -40°C to about +100°C, preferably from about -10°C to about +50°C, and if desired under an inert gas atmosphere, for example a nitrogen atmosphere.

Reactive acid derivatives can also be formed in situ.

The starting material of the formula IIIb can be prepared, for example, by reacting a compound of the formula IIa with a compound of the formula



(IIIc),

in which Z_3 is $-X_3-Z_4$ and Z_4 is reactive esterified hydroxyl, in particular in the presence of one of the abovementioned bases. To prepare compounds of the formula IIIb in which X_3 is $-CH_2-$, compounds of the formula IIa, for example, are used as starting materials and these are reacted with compounds of the formula IIIc in which Z_3 is formyl. The Schiff's bases obtainable in this way are then reduced with the aid of a reducing agent, such as sodium cyanoborohydride.

Reactive esterified hydroxyl Z_4 is in particular hydroxyl esterified with a strong inorganic acid or organic sulfonic acid, for example halogen, such as chlorine, bromine or iodine, sulfonyloxy, such as hydroxysulfonyloxy, halosulfonyloxy, for example fluorosulfonyloxy, C_1-C_7alkanesulfonyloxy which is unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methane- or trifluoromethanesulfonyloxy, C_5-C_7cycloalkanesulfonyloxy, for example cyclohexanesulfonyloxy, or benzenesulfonyloxy which is unsubstituted or substituted, for example by C_1-C_7alkyl or halogen, for example p-bromobenzene- or p-toluenesulfonyloxy.

A compound according to the invention which is obtainable by the process can be converted into another compound according to the invention in a manner known per se.

A compound according to the invention containing hydroxyl can be etherified by methods known per se. The etherification can be carried out, for example, using an alcohol, such as a substituted or unsubstituted lower alkanol, or a reactive ester thereof. Suitable reactive esters of the desired alcohols are, for example, those with strong inorganic or organic acids, such as corresponding halides, sulfates, lower alkanesulfonates or substituted or unsubstituted benzenesulfonates, for example chlorides, bromides, iodides, methane-, benzene- or p-toluenesulfonates. The etherification can be carried out, for example, in the presence of a base, an alkali metal hydride, hydroxide or carbonate, or of an amine. Conversely, corresponding ethers, such as lower alkoxy compounds, can be cleaved, for example, by means of strong acids, such as mineral acids, for example the hydrohalic acids hydrobromic or hydriodic acid, which may advantageously be present in the form of pyridinium halides, or by means of Lewis acids, for example halides of elements of main group III or the corresponding sub-groups. These reactions can be carried out, if necessary, with cooling or warming, for example in a temperature range from about -20° to about 100°C, in the presence or absence of a solvent or diluent, under inert gas and/or under pressure and, if appropriate, in a closed vessel.

Compounds according to the invention containing hydroxymethyl groups can be prepared, for example, starting from corresponding compounds containing carboxyl or esterified carboxyl, corresponding compounds being reduced in a manner known per se, for example by reduction with a hydride which, if desired, may be complex, such as a hydride formed from an element of main groups I and III of the Periodic Table of the Elements, for example borohydride or aluminohydride, for example lithium borohydride, lithium aluminium hydride, diisobutylaluminium hydride (an additional reduction step using alkali metal cyanoborohydride, such as sodium cyanoborohydride, may be necessary), and also diborane.

If an aromatic structural component is substituted by (lower) alkylthio (in $S(O)_m$-R m is 0), this can be oxidised in a customary manner to corresponding (lower) alkanesulfinyl or -sulfonyl.

Suitable oxidising agents for the oxidation to the sulfoxide step are, for example, inorganic peracids, such as peracids of mineral acids, for example periodic acid or persulfuric acid, organic peracids, such as appropriate percarboxylic or persulfonic acids, for example performic, peracetic, trifluoroperacetic or perbenzoic acid or p-toluenepersulfonic acid, or mixtures of hydrogen peroxide and acids, for example a mixture of hydrogen peroxide with acetic acid.

The oxidation is often carried out in the presence of suitable catalysts, catalysts which can be mentioned being suitable acids, such as substituted or unsubstituted carboxylic acids, for example acetic acid or trifluoroacetic acid, or transition metal oxides, such as oxides of elements of sub-group VII, for example vanadium oxide, molybdenum oxide or tungsten oxide. The oxidation is carried out under mild conditions, for example at temperatures from about -50° to about +100°C.

The oxidation to the sulfone step may also be carried out appropriately at low temperatures using dinitrogen tetroxide as the catalyst in the presence of oxygen, just like the direct oxidation of (lower) alkylthio to (lower) alkanesulfonyl. However, in this case the oxidising agent is customarily employed in an excess.

If one of the variables contains amino, corresponding compounds of the formula I, their tautomers or salts can be N-alkylated in a manner known per se; likewise, carbamoyl or radicals containing carbamoyl can be N-alkylated. The (aryl)alkylation is carried out, for example, using a reactive ester of an (aryl)C_1-C_7alkyl halide, for example bromide or iodide, (aryl)C_1-C_7alkylsulfonate, for example methanesulfonate or -p-toluenesulfonate [sic], or a di-C_1-C_7alkyl sulfate, for example dimethyl sulfate, preferably under basic conditions, such as in the presence of sodium hydroxide solution or potassium hydroxide solution, and advantageously in the presence of a phase transfer catalyst, such as tetrabutylammonium bromide or benzyltrimethylammonium chloride, where, however, stronger basic condensing agents, such as alkali metal amides, hydrides or alkoxides, for example sodium amide,

sodium hydride or sodium ethoxide, may be necessary. Amino can also be acylated in a manner known per se, for example analogously to variant b).

In compounds of the formula I which contain an esterified or amidated carboxyl group as a substituent, a group of this type can be converted into a free carboxyl group, for example by means of hydrolysis, for example in the presence of a basic agent, or of an acidic agent, such as a mineral acid. Tert-butyloxycarbonyl, for example, can furthermore be converted into carboxyl, for example in a manner known per se, such as treating with trihaloacetic acid, such as trifluoroacetic acid, and benzyloxycarbonyl can be converted into carboxyl, for example by catalytic hydrogenation in the presence of a hydrogenation catalyst, for example in the manner described below.

Furthermore, in compounds of the formula I which contain a carboxyl group as a substituent, in particular if R_3 is different from carboxyl, this can be converted into an esterified carboxyl group, for example, by treating with an alcohol, such as a lower alkanol, in the presence of a suitable esterifying agent, such as an acid reagent, for example an inorganic or organic acid or a Lewis acid, for example zinc chloride, or a condensing agent which binds water, for example a carbodiimide, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, or by treating with a diazo reagent, such as with a diazo-lower alkane, for example diazomethane. This can also be obtained if compounds of the formula I in which the carboxyl group is present in free form or in salt form, such as ammonium salt or metal salt form, for example alkali metal salt form, such as sodium salt or potassium salt form, are treated with a reactive ester of a (C_1-C_7)alkyl halide, for example methyl or ethyl bromide or iodide, or an organic sulfonic acid ester, such as an appropriate (C_1-C_4)alkyl ester, for example methyl or ethyl methanesulfonate or p-toluenesulfonate.

Compounds of the formula I which contain an esterified carboxyl group as a substituent can be transesterified into other ester compounds of the formula I by transesterification, for example by treating with an alcohol, customarily a higher alcohol than that

corresponding to the esterified carboxyl group in the starting material, in the presence of a suitable transesterifying agent, such as a basic agent, for example an alkali metal (C_1-C_7)alkanoate, alkali metal (C_1-C_7)alkanolate of alkali metal cyanide, such as sodium acetate, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium tert-butoxide or sodium cyanide, or a suitable acid agent, if appropriate with removal of the resulting alcohol, for example by distillation. Appropriate, so-called activated esters of the formula I which contain an activated esterified carboxyl group as a substituent (see below) may also be used as starting materials, and these may be converted into another ester by treating with a (C_1-C_7)alkanol.

In compounds of the formula I which contain the carboxyl group as a substituent, this can also first be converted into a reactive derivative, such as an anhydride, including a mixed anhydride, such as an acid halide, for example an acid chloride (for example by treating with a thionyl halide, for example thionyl chloride), or an anhydride using a formic acid ester, for example a (C_1-C_7)alkyl ester (for example by treating a salt, such as an ammonium or alkali metal salt, with a haloformic acid ester, such as a chloroformic acid ester, such as a (C_1-C_7)alkyl ester), or into an activated ester, such as a cyanomethyl ester, a nitrophenyl ester, for example a 4-nitrophenyl ester, or a polyhalophenyl ester, for example a pentachlorophenyl ester (for example by treating with an appropriate hydroxyl compound in the presence of a suitable condensing agent, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide), and then a reactive derivative of this type can be reacted with an amine and in this way amide compounds of the formula I which contain an amidated carboxyl group as a substituent can be obtained. In this case, these can be obtained directly or via intermediate compounds; thus, for example, an activated ester, such as a 4-nitrophenyl ester, of a compound of the formula I containing a carboxyl group can first be reacted with a 1-unsubstituted imidazole and the 1-imidazolylcarbonyl compound obtained in this way brought to reaction with an amine. However, other, non-activated esters, such as (C_1-C_7)alkyl esters of compounds of the formula I, which contain, for example, (C_2-C_8)alkoxycarbonyl as a substituent, can also be brought to

reaction with amines.

If an aromatic ring contains a hydrogen atom as a substituent, the latter can be replaced by a halogen atom with the aid of a halogenating agent in a customary manner, for example brominated with bromine, hypobromic acid, acyl hypobromites or other organic bromine compounds, for example N-bromosuccinimide, N-bromoacetamide, N-bromophthalimide, pyridinium perbromide, dioxane dibromide, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin or 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexanedien-1-one, or chlorinated with elemental chlorine, for example in a halogenated hydrocarbon, such as chloroform, and with cooling, for example down to from about -10° to about +100°C.

If an aromatic ring in the compounds according to the invention contains an amino group, this can be diazotized in a customary manner, for example by treating with a nitrite, for example sodium nitrite, in the presence of a suitable protonic acid, for example a mineral acid, the reaction temperature advantageously being kept below about 5°C. The diazonium group present in the salt form and obtainable in this way can be substituted by analogous processes, for example as follows: by the hydroxyl group analogously to the boiling-out of phenol in the presence of water; by an alkoxy group by treating with an appropriate alcohol, energy having to be added; by the fluorine atom analogously to the Schiemann reaction in the thermolysis of corresponding diazonium tetrafluoroborates; by the halogen atoms chlorine, bromine or iodine and also the cyano group analogously to the Sandmeyer reaction in the reaction with corresponding Cu(I) salts, initially with cooling, for example to below about 5°C, and then heating, for example to about 60° to about 150°C.

If the compounds of the formula I contain unsaturated radicals, such as (lower) alkenyl or (lower) alkynyl groups, these can be converted into saturated radicals in a manner known per se. Thus, for example, multiple bonds are hydrogenated by catalytic hydrogenation in the presence of hydrogenation catalysts, suitable catalysts for this purpose being, for example, nickel, such as Raney nickel, and noble metals or their derivatives, for example

oxides, such as palladium or platinum oxide, which may be applied, if desired, to support materials, for example to carbon or calcium carbonate. The hydrogenation may preferably be carried out at pressures between 1 and about 100 at and at room temperature between about -80° to about 200°C [sic], in particular between room temperature and about 100°C. The reaction is advantageously carried out in a solvent, such as water, a lower alkanol, for example ethanol, isopropanol or n-butanol, an ether, for example dioxane, or a lower alkanecarboxylic acid, for example acetic acid.

Furthermore, in compounds of the formula I in which, for example, one of the radicals R_1 and/or X_2 contains halogen, such as chlorine, halogen can be replaced by reaction with a substituted or unsubstituted amine, an alcohol or a mercaptan.

The invention relates in particular to the processes described in the examples.

Salts of compounds of the formula I can be prepared in a manner known per se. Thus, for example, acid addition salts of compounds of the formula I are obtained by treating with an acid or a suitable ion exchange reagent. Salts can be converted into the free compounds in a customary manner, and acid addition salts can be converted, for example, by treating with a suitable basic agent.

Depending on the procedure and reaction conditions, the compounds according to the invention having salt-forming, in particular basic properties, can be obtained in free form or preferably in the form of salts.

In view of the close relationship between the novel compound in the free form and in the form of its salts, in the preceding text and below the free compound or its salts may correspondingly and advantageously also be understood as meaning the corresponding salts or the free compound.

The novel compounds including their salts of salt-forming

compounds can also be obtained in the form of their hydrates or can include other solvents used for crystallization.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the novel compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, such as antipodes, or as isomer mixtures, such as racemates, diastereoisomer mixtures or racemate mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms. For example, compounds of the formula Ia in which X_2 is the group of the formula Ib in which q is 1 and in which X_4 and X_5 have different meanings, have an asymmetric C atom. In corresponding compounds of the formula I in which R_2, for example, is carboxyl which, if desired, is esterified or amidated or hydroxyl which, if desired, is etherified, the asymmetric C atom of the partial structure of the formula $-X_2-R_2$ concerned preferably has the S-configuration.

Racemates and diastereomer mixtures obtained can be separated into the pure isomers or racemates in a known manner on the basis of the physicochemical differences of the components, for example by fractional crystallization. Racemates obtained may furthermore be resolved into the optical antipodes by known methods, for example by recrystallization from an optically active solvent, chromatography on chiral adsorbents, with the aid of suitable microorganisms, by cleavage with specific immobilized enzymes, via the formation of inclusion compounds, for example using chiral crown ethers, only one enantiomer being complexed, or by conversion into diastereomeric salts, for example by reaction of a basic final substance racemate with an optically active acid, such as a carboxylic acid, for example tartaric or malic acid, or sulfonic acid, for example camphorsulfonic acid, and separation of the diastereomer mixture obtained in this manner, for example on the basis of their differing solubilities, into the diastereomers from which the desired enantiomer can be liberated by the action of suitable agents. The more active enantiomer is advantageously isolated.

The invention also relates to those embodiments of the process, according to which a compound obtainable as an intermediate in any

step of the process is used as starting material and the missing steps are carried out or a starting material in the form of a derivative or salt and/or its racemates or antipodes is used or, in particular, formed under the reaction conditions.

In the process of the present invention, those starting materials are preferably used which lead to the compounds described as particularly useful at the beginning. The invention likewise relates to novel starting materials which have been specifically developed for the preparation of the compounds according to the invention, to their use and to processes for their preparation, the variables R, R_1, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, m, p, q and r having the meanings indicated for the preferred compound groups of the formula I in each case. In particular, compounds of the formula IIa, their tautomers and salts in which Z_1 is cyano are preferred as starting materials.

The invention likewise relates to the use of the compounds of the formula I or of pharmaceutically utilizable salts of compounds of this type with salt-forming properties, in particular as pharmacological, primarily angiotensin II antagonist active substances. In this connection, they can be used, preferably in the form of pharmaceutically utilizable preparations, in a method for the prophylactic and/or therapeutic treatment of the animal or human body, in particular as angiotensin II antagonists.

The invention likewise relates to pharmaceutical preparations which contain the compounds according to the invention or pharmaceutically utilizable salts thereof as active ingredients, and to processes for their preparation.

The pharmaceutical preparations according to the invention which contain the compound according to the invention or pharmaceutically utilizable salts thereof are those for enteral, such as oral, furthermore rectal, and parenteral administration to (a) warm-blooded animal(s), the pharmacological active ingredient being present on its own or together with a pharmaceutically utilizable carrier. The daily dose of the active ingredient depends on the age and the individual condition and also on the

manner of administration.

The novel pharmaceutical preparations contain, for example, from about 10 % to about 80 %, preferably from about 20 % to about 60 %, of the active ingredient. Pharmaceutical preparations according to the invention for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dose forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. These are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a mixture obtained, and processing the mixture or granules, if desired or necessary, after addition of suitable excipients to give tablets or sugar-coated tablet cores.

Suitable carriers are, in particular, fillers, such as sugars, for example lactose, sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, furthermore binders, such as starch paste, using, for example, corn, wheat, rice or potato starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone, if desired, disintegrants, such as the abovementioned starches, furthermore carboxymethyl starch, crosslinked polyvinylpyrrolidone, agar, alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate; auxiliaries are primarily glidants, flow-regulators and lubricants, for example silicic acid, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Sugar-coated tablet cores are provided with suitable coatings which, if desired, are resistant to gastric juice, using, inter alia, concentrated sugar solutions which, if desired, contain gum arabic, talc, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, coating solutions in suitable organic solvents or solvent mixtures or, for the preparation of gastric juice-resistant coatings, solutions of suitable cellulose preparations, such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate. Colorants or pigments, for example to identify or to

indicate different doses of active ingredient, may be added to the tablets or sugar-coated tablet coatings.

Other orally utilizable pharmaceutical preparations are hard gelatin capsules, and also soft closed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The hard gelatin capsules may contain the active ingredient in the form of granules, for example in a mixture with fillers, such as lactose, binders, such as starches, and/or lubricants, such as talc or magnesium stearate, and, if desired, stabilizers. In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, it also being possible to add stabilizers.

Suitable rectally utilizable pharmaceutical preparations are, for example, suppositories, which consist of a combination of the active ingredient with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, paraffin hydrocarbons, polyethylene glycols or higher alkanols. Furthermore, gelatin rectal capsules which contain a combination of the active ingredient with a base substance may also be used. Suitable base substances are, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols or paraffin hydrocarbons.

Suitable preparations for parenteral administration are primarily aqueous solutions of an active ingredient in water-soluble form, for example a water-soluble salt, and furthermore suspensions of the active ingredient, such as appropriate oily injection suspensions, using suitable lipophilic solvents or vehicles, such as fatty oils, for example sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example ethyl oleate or triglycerides, or aqueous injection suspensions which contain viscosity-increasing substances, for example sodium carboxymethylcellulose, sorbitol and/or dextran, and, if necessary, also stabilizers.

The dose of the active ingredient depends on the warm-blooded animal species, the age and the individual condition and on the manner of administration. In the normal case, an approximate daily

dose of about 10 mg to about 250 mg is to be estimated in the case of oral administration for a patient weighing approximately 75 kg.

The following examples illustrate the invention described above. Temperatures are indicated in degrees Celsius.

The following eluent systems for the chromatography are used in the examples which follow:

<u>Neutral systems</u>		
N1	Ethyl acetate/hexane	2:1
N2	Ethyl acetate/hexane	1:1
N3	Ethyl acetate/hexane	1:2
N4	Ethyl acetate/hexane	1:4
N5	Ethyl acetate/hexane	1:9
N6	CH_2Cl_2/methanol	95:5
N7	CH_2Cl_2/methanol	9:1
N8	CH_2Cl_2/methanol	4:1
N9	CH_2Cl_2/methanol	2:1
N10	CH_2Cl_2/methanol	1:1
<u>Basic systems</u>		
B1	CH_2Cl_2/methanol/concentrated NH_3	40:10:1
B2	CH_2Cl_2/methanol/concentrated NH_3	50:10:1
B3	CH_2Cl_2/methanol/concentrated NH_3	60:10:1
B4	CH_2Cl_2/methanol/concentrated NH_3	80:10:1
B5	CH_2Cl_2/methanol/concentrated NH_3	100:10:1
B6	Ethyl acetate/ethanol/concentrated NH_3	24:12:4
B7	Toluene/isopropanol/concentrated NH_3	170:30:2
<u>Acidic systems</u>		
A1	CH_2Cl_2/methanol/water/acetic acid	150:50:10:1
A2	Toluene/isopropanol/acetic acid	170:30:2

Products chromatographed with basic eluent systems (i.e. with those containing concentrated ammonia) and having acidic functional groups are taken up in an organic solvent, for example in diethyl ether, ethyl acetate or dichloromethane, after chromatography. This organic mixture is then washed successively with (about 1N) hydrochloric acid, water and saturated sodium chloride solution and the organic phase is dried and evaporated.

The product containing the liberated acidic functional group is thus obtained.

Example 1: N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

1.2 g of N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoylamine, 2.18 g of tributyltin azide and 40 ml of xylene are heated to reflux for 24 hours. After this, the reaction mixture is concentrated, 1N NaOH is added to the residue, this mixture is stirred at room temperature for 10 hours and then extracted with diethyl ether, and the aqueous phase is rendered acidic and extracted subsequently with diethyl ether. This second ether phase is washed with brine, dried and concentrated, and the crude product is purified by means of flash chromatography (100 g of silica gel; system B1). Amorphous product [R_f: 0.29 (CH_2Cl_2/methanol/concentrated ammonia = 30:10:1)].

The starting material can be obtained, for example, as follows:

a) 2'-Cyano-4-formylbiphenyl

250 g of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl, 150 g of sodium acetate and 2.5 l of glacial acetic acid are heated to reflux overnight. The mixture is then concentrated in a high vacuum, and the residue is taken up in ethyl acetate. This ethyl acetate mixture is extracted in succession with water, sodium hydrogencarbonate solution and brine and then evaporated on a rotary evaporator. The crude product is dissolved in 3.1 l of ethanol, the solution is treated with 430 ml of 2N NaOH, the mixture is stirred overnight at room temperature and then concentrated, and the residue is taken up in ethyl acetate. The mixture is washed in succession with water and sodium carbonate solution and concentrated. The residue is suspended in hexane, the suspension is filtered with suction, and the filter cake is washed and dried at 60° in a high vacuum for 20 hours. 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl is thus obtained in the form of a white powder [^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 4.58 ppm (d, 2H); 5.3 ppm (t, 1H); 7.6 to 8.0 ppm (m, 8H)].

A solution of 53 ml of oxalyl chloride in 2 l of dichloromethane is cooled to -60°. A solution of 88 ml of dimethyl sulfoxide in 150 ml of dichloromethane is added dropwise at this temperature

and the mixture is then stirred for 2 minutes. After this, a solution of 117 g of 2'-cyano-4-hydroxymethylbiphenyl in 1 l of dichloromethane is added dropwise at -60°. After the addition has ended (after about 5 minutes), the mixture is stirred for 15 minutes. After this, 390 ml of triethylamine are added dropwise. The mixture is stirred at -60° for 2 minutes, then allowed to warm to room temperature and poured onto water. The mixture is extracted with dichloromethane, and the organic phase is washed in succession with dilute hydrochloric acid and brine, dried and concentrated. The residue is suspended in hexane, the suspension is filtered with suction, the filter cake is washed, and the product thus obtained is dried at 60° in a high vacuum (elemental analysis: 80.7 % C; 4.5 % H; 6.7 % N; 7.7 % O).

b) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethylamine

A mixture of 2.0 g of 2'-cyano-4-formylbiphenyl, 1.22 g of 2-aminoethanoic acid methyl ester hydrochloride, 9.6 g of molecular sieve 5A and 26 ml of tetrahydrofuran is stirred at room temperature for 36 hours and then cooled to 0 to 5°. 680 mg of sodium cyanoborohydride (90%) dissolved in 4.8 ml of methanol are added. The mixture is stirred at room temperature for 24 hours and then concentrated in vacuo. The crude product is purified by means of flash chromatography (180 g of silica gel; ethyl acetate/petroleum ether = 1:1) [^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3.63 ppm (s, 3 H); 3.79 ppm (s, 2 H); 7.4 to 8.0 ppm (m, 10 H); 2.6 ppm (1 H)].

c)N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoylamine

0.96 g of N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl amine are dissolved in 9 ml of dichloromethane. The solution is treated with 1.7 ml of triethylamine and then at 0° with 1.5 ml of pentanoyl chloride. The mixture is stirred at room temperature overnight and then evaporated to dryness. The residue is taken up in diethyl ether and the ethereal mixture is washed in succession with sodium hydrogencarbonate solution and brine. Flash chromatography (180 g of silica gel; ethyl acetate/petroleum ether = 1:1) yields the product in the form of a white powder [R_f:0.68 (system N2)].

Example 2: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]
Starting from 1.24 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester and 2.73 g of tributyltin azide analogously to Example 1, the product is obtained after flash chromatography (B3) and subsequent recrystallization from ethyl acetate as a white powder. M.p.: 115° (dec.).

The starting material can be obtained, for example, as follows:
a) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester starting from 2.0 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 1.34 g of (L)-alanine methyl ester hydrochloride, 680 mg of sodium cyanoborohydride and 2.4 g of molecular sieve 5 A and subsequent flash chromatography using the system N3. (TLC: system N1) R_f: 0.59.

b) N-valeryl-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester starting from 1.65 g of N-[(2'-cyanobiphenyl)methyl]-(L)-alanine methyl ester, 2.7 ml of triethylamine and 2.35 ml of n-valeryl chloride and subsequent flash chromatography (N2). (TLC: system N2) R_f: 0.62.

Example 3: (S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine
0.3 g of acid from Example 2 is dissolved in 5 ml of methyl alcohol, treated with 0.5 ml of hydrochloric acid in methyl alcohol and the mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture is then concentrated, taken up in methylene chloride, the solution is extracted with water, and the organic phase id dried and concentrated on a rotary evaporator. The product is obtained after flash chromatography (B1). M.p. of the amorphous material: 57-59°.

Example 4: N-[1-Carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
Starting from 2.3 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanine methyl ester and 3.25 g of tributyltin azide, the product is obtained after flash chromatography (B1) by lyophilisation from tert-butyl alcohol.

FAB-MS: m/e = 502 $(M+H)^+$.

The starting material can be obtained, for example, as follows: N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanine methyl ester starting from 2.33 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 2.63 g of (DL)-p-fluorophenylalanine methyl ester, 790 mg of sodium cyanoborohydride and 11.0 g of molecular sieve 5 A and subsequent flash chromatography using system N3. (TLC: system N2) R_f: 0.36.

N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenyl-alanine methyl ester starting from 2.1 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenyl-alanine methyl ester, 1.0 ml of triethylamine and 0.85 ml of n-valeryl chloride and subsequent flash chromatography (N3). (TLC: system N2) R_f: 0.64.

Example 5: N-[2-(4-Fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
Starting from 1.29 g of N-valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanine according to Example 4, analogously to Example 3. FAB-MS: m/e = 516 $(M+H)^+$.

Example 6: N-[2-(4-Fluorophenyl)-1-hydroxymethylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
0.5 g of N-valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanine methyl ester from Example 5 in 5 ml of tetrahydrofuran at -70° is treated with 1.9 ml of diisobutylaluminium hydride. After 20 minutes, 0.2 ml of methyl alcohol is added and the mixture is allowed to warm to room temperature. The reaction mixture is treated with ether and water, and the organic phase is separated off, washed with brine, dried and concentrated. Flash chromatography (B2) yields the corresponding aldehyde. This is treated in 5 ml of ethyl alcohol at 0° with 27 mg of sodium borohydride and stirred at this temperature for 3.5 hours. After filtering off and concentrating, the product is obtained by flash chromatography (N8) and lyophilisation from tert-butyl alcohol. FAB-MS: m/e=488 $(M+H)^+$.

Example 7: N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoylamine

[lacuna] N-Valeryl-N-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanine methyl ester in 10 ml of methyl alcohol and 3 ml of water are treated with 0.45 ml of 2N NaOH. The mixture is stirred overnight at room temperature and then neutralized with 0.45 ml of 2N hydrochloric acid. The amorphous product is obtained after flash chromatography (B1) and lyophilisation from tert-butanol. FAB-MS: m/e=478$(M+H)^+$.

Example 8: N-(2'-Carnoxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoylamine

840 mg of N-valeryl-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanine methyl ester in 10 ml of dimethylformamide are treated with 15.6 ml of a 0.5 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran, and the mixture is stirred overnight at room temperature. The reaction mixture is concentrated, the residue is taken up in ethyl acetate, and the solution is washed with water and brine, dried and concentrated. The product is obtained after flash chromatography (B4) and lyophilisation from tert-butanol. FAB-MS: m/e=492$(M+H)^+$.

The starting material can be obtained, for example, as follows: 14.2 g of 4-methyl-2'-carboxybiphenyl (EP 253,310) are dissolved in 60 ml of acetonitrile and 10.7 ml of pyridine and 11.4 ml of trimethylsilylethanol are added. The mixture is treated at 0° with 15.1 g of dicyclohexylcarbodiimide and stirred at this temperature for 3 hours. After this, the reaction mixture is evaporated in a high vacuum, the residue is treated with ether, and dicyclohexylurea is filtered off. After flash chromatography (ethyl acetate/hexane 95:5), 4-methyl-2'-(trimethylsilylethoxy-carbonyl)biphenyl is obtained as a slightly yellowish oil. (TLC: ethyl acetate/hexane 95:5) R_f: 0.42.

312 mg of 4-methyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl, 178 mg of N-bromosuccinimide, 5 mg of azoisobutyronitrile and 15 ml of carbon tetrachloride are heated to reflux for one hour. After cooling, the mixture is evaporated. Flash chromatography (ethyl acetate/hexane 95:5) yields 4-bromomethyl-2'-(trimethyl-

silylethoxycarbonyl)biphenyl as a slightly yellowish oil. ^{1}H-NMR ($CFCl_3$): 0 ppm (s, 9 H), 0.7 ppm (t, 2 H), 4.5 ppm (s, 2 H), 7.1-8 ppm aromatics.

2.8 g of 4-bromomethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl and 1.17 g of anhydrous sodium acetate are stirred overnight at 65° in glacial acetic acid and then boiled under reflux for 3 hours. The reaction mixture is evaporated, the residue is taken up in ethyl acetate and washed with water and sodium hydrogencarbonate, and the organic phase is dried and concentrated. The residue is introduced into 25 ml of ethanol, 6.3 ml of 1N NaOH are added and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. It is evaporated in vacuo, and the residue is treated with ethyl acetate, washed with water and brine, dried and evaporated. Flash chromatography (N4) yields 4-hydroxymethyl-2-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl as a colourless oil. ^{1}H-NMR (DMSO): 0 ppm (s, 9 H), 0.75 ppm (t, 2 H), 4.1 ppm (t, 2 H), 4.73 ppm (d, 2 H), 5.27 ppm (t, 1H), 7.2-7.7 ppm aromatics.

2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyde is obtained analogously to Example 1a) starting from 6.5 g of 4-hydroxymethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl, 1,87 ml of oxalyl chloride, 3.1 ml of dimethyl sulfoxide and 13.8 ml of triethylamine and subsequent flash chromatography using methylene chloride. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.ppm (s, 9 H), 0.8 ppm (t, 2 H), 4.2 ppm (t, 2 H), 7.2-8.1 ppm aromatics, 10.1 ppm (s, 1 H).

Starting from 1.0 g of 2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyde, 3.0 g of molecular sieve 5 A, 0.715 g of (D,L)-p-fluorophenylalanine methyl ester hydrochloride and 215 mg of sodium cyanoborohydride and subsequent flash chromatography (N3), N-[(2'-(trimethylsilylethoxy-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl]-(D,L)-p-fluorophenylalanine methyl ester is obtained analogously to Example 1 b). (TLC: N3) R_f: 0.64.

Starting from 0.8 g of N-[2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-yl)methyl]-(D,L)-p-fluorophenylalanine methyl ester, 0.29 ml of triethylamine and 0.25 ml of valeryl chloride,

N-valeryl-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)methyl]-(D,L)-p-fluorophenylalanine methyl ester is obtained analogously to Example 1 c) after flash chromatography (N3). (TLC: N3) R_f: 0.65.

Example 9: (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentranoylamine

290 mg of N-[3-(p-fluorophenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-ylmethyl]valeramide in 3 ml of dimethylformamide are treated at room temperature for 20 hours with 5.82 ml of a 0.5 molar solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran. The mixture is concentrated in vacuo, and the residue is taken up in ethyl acetate, washed with water and brine and concentrated. After flash chromatography (N7) and lyophilisation, the product is obtained as a white powder. FAB-MS: m/e=446 $(M+H)^+$.

The starting material can be obtained, for example, as follows: Starting from 1.5 g of 2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyde, 4.5 g of molecular sieve 5 A, 0.694 g of (D,L)-3-phenyl-2-aminopropan-1-ol and 321 mg of sodium cyanoborohydride, N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)methyl]-3-(p-fluorophenyl)-2-aminopropan-1-ol is obtained analogously to Example 1 b) after flash chromatography (B5). ^{1}H-NMR (DMSO): 0 ppm (2 s, 9 H), 0.73 ppm (2 t, 2 H), 2 ppm (b, 1 H), 2.73 ppm (m, 3 H), 3.3 ppm (m, 2 H), 3.83 ppm (s, 2 H), 4.1 ppm (2 t, 2 H), 4.6 ppm (t, 1 H), 7.15-7.8 ppm, m (8 H).

Starting from 365 mg of N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-yl)methyl]-3-(phenyl)-2-aminopropan-1-ol, 0.136 ml of triethylamine, 0.112 ml of valeryl chloride and subsequent flash chromatography (N3), N-[3-(phenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl]valeramide is obtained analogously to Example 1 c). FAB-MS: m/e=546$(M+H)^+$.

Example 10: (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-ylethyl)-N-pentranoylamine

Starting from 272 mg of N-[3-(imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl)methyl]valeramide and

5.54 ml of tetraburylammonium fluoride solution, the product is obtained analogously to Example 9 after flash chromatography (B1). FAB-MS $(M+H)^+$ = 436.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 9 as follows:

Reaction of 1.5 g of 2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyde, 0.984 g of 3-(imidazol-4-yl)-2-(S)-aminopropan-1-ol-dihydrochloride, 321 mg of sodium cyanoborohydride and 4.5 g of molecular sieve 5 A yields N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-yl)methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-aminopropan-1-ol after flash chromatography (B5). (TLC) R_f (0.36).

Reaction of 0.45 g of N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-yl)methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-(S)-aminopropan-1-ol, 0.152 ml of triethylamine and 0.132 ml of valeryl chloride yields N-[3-(imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)methyl]valeramide after flash chromatography (methylene chloride-methanol-conc. ammonia: 120-10-1). During working up, the aqueous phase is rendered slightly basic. FAB-MS: m/e=536 $(M+H)^+$.

Example 11: (R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]
Starting from 0.84 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-alanine methyl ester and 731 mg of tributyltin azide, the product is prepared analogously to Example 1 with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: m/e=408 $(M+H)^+$.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):
Reaction of 2.0 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 9.6 g of molecular sieve 5 A, 1.34 g of (D)-alanine methyl ester hydrochloride and 680 mg of sodium cyanoborohydride yields N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-alanine methyl ester after flash chromatography (N3). ^{1}H-NMR (DMSO): 1.21 ppm (d, 3 H), 3.63 ppm (s, 3 H), 3.75 ppm (dd, 1 H), 4.56 ppm (d, 2 H), 4.58 ppm (d, 2 H), 5.31 ppm (t, 1 H), 7.4-8 ppm aromatics.

Reaction of 1.25 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-alanine methyl ester, 2.1 ml of triethylamine and 1.8 ml of n-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-alanine methyl ester after flash chromatography (N3) (TLC: N2) R_f:0.61.

Example 12: (1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The product can be prepared starting from 2.0 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-isoleucine methyl ester and 3.19 g of tributyltin azide with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: $(M+H)^+$ = 450.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):

The reaction of 2.0 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 9.6 g of molecular sieve 5 A, 1.76 g of (L)-isoleucine methyl ester hydrochloride and 680 mg of sodium cyanoborohydride yields N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-isoleucine methyl ester after flash chromatography (ethyl acetate/hexane 1:3). ^{1}H-NMR (DMSO): 1.21 ppm (d, 3 H), 3.63 ppm (s, 3 H), 3.75 (dd, 1 H), 4.56 ppm (d, 2 H), 4.58 ppm (d, 2 H), 5.31 ppm (t, 1 H), 7.4-8 ppm aromatics.

The reaction of 1.80 g of N-[(2'-cyanobiphenyl)-4-ylmethyl]-(L)-isoleucine methyl ester, 2.7 ml of triethylamine and 2.35 ml of n-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-isoleucine methyl ester after flash chromatography (N4). (TLC: N3) R_f: 0.43.

Example 13: (1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The product can be obtained analogously to Example 3 starting from 200 mg of N-valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-isoleucine with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: m/e=464$(M+H)^+$.

Example 14: (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

The product can be prepared analogously to Example 1 starting from

0.30 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-norvaline methyl ester and 490 mg of tributyltin azide with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: $(M+H)^+$ = 436.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):
The reaction of 2.0 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 9.6 g of molecular sieve 5 A, 1.34 g of (L)-norvaline methyl ester hydrochloride and 680 mg of sodium cyanoborohydride yields N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-norvaline methyl ester after flash chromatography (N3). ^{1}H-NMR (DMSO): 0.83 ppm (t, 3 H), 1.33 ppm (m, 2 H), 1.55 ppm (m, 2 H), 3.62 ppm (s, 3 H), 3.1 ppm (m, 1 H), 7.3-8 ppm aromatics.

The reaction of 1.5 g of N-[(2'-cyanobiphenyl)-4-yl)methyl]-(L)-norvaline methyl ester, 2.35 mg of triethylamine and 2.15 ml of n-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-norvaline methyl ester after flash chromatography (ethyl acetate-hexane: 1-3) (TLC: B1) R_f: 0.9.

Example 15: (S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
The product can be obtained analogously to Example 3 starting from 200 mg of the compound according to Example 14 and subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: m/e=464 $(M+H)^+$.

Example 16: (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
The product can be prepared starting from 1.40 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl ester and 2.25 g of tributyltin azide with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS $(M+H)^+$ = 436, melting interval 105-115° (from ethyl acetate).

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):
Reaction of 0.5 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 2.5 g of molecular sieve 5 A, 0.815 g of (L)-valine methyl ester hydrochloride and 180 mg of sodium cyanoborohydride yields N-[(2'-

cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl ester after flash chromatography (N3). (TLC: N3) R_f: 0.5.

Reaction of 1.15 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl ester, 0.625 ml of triethylamine and 0.56 ml of n-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl ester after flash chromatography (N3). (TLC: N2) R_f: 0.63.

Example 17: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

The product can be prepared starting from 2.4 g of N-caproyl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester and 4.05 g of tributyltin azide with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: m/e=422$(M+H)^+$.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 2:

Reaction of 2.0 g of N-[(2'-cyanobiphenyl)-4-ylmethyl]-(L)-alanine methyl ester, 1.23 ml of triethylamine, and 1.22 ml of n-caproyl chloride yields N-caproyl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester. (TLC: N2) R_f: 0.5.

Example 18: (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

The product can be prepared starting from 2.25 g of N-butyryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester and 4.11 g of tributyltin azide with subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: m/e=394 $(M+H)^+$.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 2:

Reaction of 2.0 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester, 1.23 ml of triethylamine and 0.92 ml of n-butyryl chloride yields N-butyryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alanine methyl ester. (TLC: N2) R_f: 0.5.

Example 19: (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic]

The product can be prepared starting from 0.68 g of methyl N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-2-aminobutyrate and 1.15 g of tributyltin azide. Crystallization from ether. M.p.: 102-104°. FAB-MS: $(M+H)^+$ = 422.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):

Reaction of 3.0 g of 2'-cycnobiphenyl-4-carbaldehyde, 14.5 g of molecular sieve 5 A, 2.23 g of (L)-2-aminobutyric acid hydrochloride and 1075 mg of sodium cyanoborohydride yields methyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-2-aminobutyrate after flash chromatography (N3). ^{1}H-NMR (DMSO): 0.88 ppm (t, 3 H), 1.62 ppm (m, 2 H), 2.53 ppm (b, 1 H), 3.15 ppm (m, 1 H), 3.63 ppm (s, 3 H), 3.62 ppm (d, 2 H), 3.81 ppm (d, 1 H).

Reaction of 0.54 g of methyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-aminobutyrate, 0.33 ml of triethylamine and 0.29 ml of N-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields methyl N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-2-aminobutyrate. (TLC: N2) R_f: 0.52.

Example 20: (S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The product can be prepared starting from 4.0 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-cyclohexylalanine methyl ester and 5.8 g of tributyltin azide and subsequent flash chromatography (B1). FAB-MS: $(M+H)^+$ = 490.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):

Reaction of 9.35 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 46 g of molecular sieve 5 A, 10.0 g of (L)-cyclohexylalanine methyl ester hydrochloride and 3.3 g of sodium cycnoborohydride yields N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-cyclohexylalanine methyl ester after flash chromatography (N3). (TLC: N3) R_fa: 0.45.

Reaction of 9.0 g of N-(2'-cycnobiphenyl-4-ylmethyl)-(L)-cyclo-

hexylalanine methyl ester, 4.33 g of triethylamine and 3.75 ml of n-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-cyclohexylalanine ester methyl ester after flash chromatography (N3). (TLC: N3) R_f: 0.55.

Example 21: (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
The product can be obtained analogously to Example 3 starting from 1.02 g of the compound from Example 20. FAB-MS: m/e=504 $(M+H)^+$.

Example 22: (R)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
The product can be prepared analogously to Example 11 starting from 3.8 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-valine methyl ester and 6.17 g of tributyltin azide with subsequent flash chromatography (N8). FAB-MS: $(M+H)^+$ = 436.

The starting material can be obtained, for example, analogously to Example 1 b):
Reaction of 4.0 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 19.3 g of molecular sieve 5 A, 3.8 g of (D)-valine methyl ester hydrochloride and 1.43 g of sodium cyanoborohydride yields N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-valine methyl ester after flash chromatography (N3). (TLC: N2) R_f: 0.56.

Reaction of 3.2 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-(D)-valine methyl ester, 1.82 ml of triethylamine and 1.6 ml of N-valeryl chloride analogously to Example 1 c) yields N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(D)-valine methyl ester after flash chromatography (N2). FAB-MS: m/e=407 $(M+H)^+$.

Example 23: N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]
A solution of 1.6 g (4.5 mmol) of crude N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)valeramide and 1.8 g (5.5 mmol) of tri-n-butyltin azide in 15 ml of o-xylene is heated under reflux for 20-24 hours while passing a gentle stream of nitrogen through. After cooling, the solution is diluted with about 30 ml of toluene, treated with 15 ml of 1N aqueous sodium hydroxide

solution and intensively stirred for 2 hours. The aqueous phase is separated off and rendered acidic with 16 ml of 1N aqueous hydrochloric acid. The precipitated product is isolated by extraction with ethyl acetate. The crude title compound is thus obtained as an oil which crystallizes from a little ethyl acetate, m.p. 120-122°.

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) 4-[N-(2-Methoxyethyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

A solution of 5.45 g (20 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl in 40 ml of 1,4-dioxane is treated with 7.5 g (100 mmol) of 2-methoxyethylamine and then heated to boiling under reflux for 8-10 hours. After thorough evaporation in a water jet vacuum, the evaporation residue is dissolved in 60 ml of 2N hydrochloric acid and extracted with 60 ml of ether. The hydrochloric acid solution is separated off and rendered alkaline with conc. sodium hydroxide solution. The precipitated oil is extracted with ether, and the ether solution is washed with water, dried over magnesium sulfate and evaporated. The crude title compound is thus obtained as an oil which is dissolved in a little ether and treated with a methanolic solution of hydrogen chloride gas. The crystalline hydrochloride thus obtained is recrystallized from 2-propanol and melts at 174-176°.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-n-valeramide

1.5 g (15 mmol) of n-valeryl chloride are added dropwise to a mixture of 3.7 g (12.2 mmol) of 4-[N-(2-methoxyethyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl hydrochloride and 3.1 g (31 mmol) of triethylamine in 50 ml of 1,4-dioxane while stirring and cooling with ice-water. The suspension is stirred at room temperature for 4-6 hours. After evaporating in a water jet vacuum, the reaction mixture is partitioned between 20 ml of water and 200 ml of ethyl acetate. The organic phase is washed successively with 10 ml each of 2N hydrochloric acid, saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The title compound thus obtained is obtained as an oil (R_f: 0.51 in system B7) and can be further reacted in crude form.

Example 24: N-(2-Benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

6.5 g (15.2 mmol) of crude N-(2-benzyloxyethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeramide and 6.1 g of tri-n-butyltin azide are reacted and worked up analogously to Example 23. The crude title compound is thus obtained which, after recrystallization from a little ethyl acetate, melts at 109-110°.

The starting material can be prepared, for example, in the following manner:

a) 4-[N-(2-Benzyloxyethyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

The title compound is obtained from 2-benzyloxyethylamine (J. Am. Parm. Assoc., Sci. Ed. 1952, 41, 257) analogously to Example 23 a) after flash chromatographic purification (silica gel; toluene-methanol 19:1) as a yellowish oil which has an R_f of 0.48 on TLC in system B7.

b) N-(2-Benzyloxyethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeramide

The title compound is obtained from 4-[N-(2-benzyloxyethyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl analogously to Example 26 b) [sic]. It has an R_f of 0.71 in TLC system B7 and can be further used in crude form.

Example 25: N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The title compound is obtained analogously to Example 23 from 2.1 g (5.8 mmol) of crude N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(3-methoxypropyl-n-valeramide and 2.3 g (6.9 mmol) of tri-n-butyltin azide in 20 ml of o-xylene and with flash-chromatographic purification as a viscous oil having an R_f of 0.33 in TLC system B6.

The starting material can be prepared, for example, in the following manner:

a) 4-[N-(3-Methoxypropyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

The title compound is obtained from 3-methoxypropylamine analogously to Example 23 a) and forms a hydrochloride of m.p. 183-184° (from 2-propyl ether).

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-valeramide

The title compound is obtained from 25 a) analogously to Example 23 b). It has an R_f of 0.55 in TLC system B7 and can be further reacted in crude form.

Example 26: N-(3-Benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

5.8 g (13 mmol) of compound 26 b) and 5.3 g (16 mmol) of tri-n-butyltin azide are reacted and worked up analogously to Example 23. The crude title compound is thus obtained as an oil which is crystallized from a little 2-propanol ether and then melts at 112-115°.

The starting material can be prepared, for example, in the following manner:

a) 4-[N-(3-Benzyloxypropyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

A solution of 6.0 g (22 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl, 5.8 g (35 mmol) of 3-benzyloxypropylamine and 3.6 g of triethylamine in 50 ml of 1,4-dioxane is heated to boiling under reflux for 18 hours. After working up analogously to Example 23 a), an oil is obtained which, after flash-chromatographic purification (ethanol:ethyl acetate: 1:4), gives the title compound (TLC system B7; R_f 0.39).

b) N-(3-Benzyloxypropyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeramide

2.0 g (16.7 mmol) of n-valeryl chloride are added dropwise while cooling with a water bath and stirring to a solution of 5.5 g (15.4 mmol) of compound 26 a) and 4.0 g of triethylamine in 40 ml of 1,4-dioxane. The reaction mixture is stirred at room temperature for 5-10 hours and worked up as in Example 23 b). The title compound is thus obtained as an oil (R_f in system B7: 0.51) which is sufficiently pure for further reaction.

Example 27: N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

A solution of 2.6 g (5.5 mmol) of the compound described in Example 24 in 90 ml of 1,4-dioxane is hydrogenated at room

temperature with the addition of a total of 2.0 g of palladium-on-carbon catalyst (5%) until starting compound can no longer be detected (about 70 hours) in a TLC check (system B6). The catalyst is filtered off, the filtrate is evaporated in vacuo and the residue is dissolved in ethyl acetate. By washing the ethyl acetate solution with water, drying and evaporating in vacuo, a colourless foam is obtained whose ^{1}H-NMR spectrum agrees with the structure of the title compound and which has an R_f of 0.60 (TLC system B6).

Example 28: N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

2.7 g (5.5 mmol) of the compound described in Example 26 are hydrogenated and worked up analogously to Example 27. A yellowish oil is obtained which, after flash-chromatographic purification (system A2), gives the title compound as a colourless foam which has an R_f of 0.26 (system A2).

Example 29: N-(1-Methoxycarbonyl-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

A solution of 9.4 g (24 mmol) of crude methyl 2-amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valerylpropanoate and 9.7 g (29 mmol) of tri-n-butyltin azide in 120 ml of o-xylene is heated to boiling under reflux for 30 hours and then worked up analogously to Example 23. The crude title compound thus obtained as an oil is flash-chromatographed using the system B6 for purification. The title compound thus obtained forms a foam and has an R_f of 0.39 (system B6).

The starting material can be obtained, for example, in the following manner:

a) Methyl 2-amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methylpropanoate

A mixture of 10.9 g (40 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl, 18.4 g (120 mmol) of methyl 2-amino-2-methylpropanoate hydrochloride (D. Leibfritz et al., Tetrahedron 1982, 38, 2165) and 22 g of potassium carbonate in 100 ml of dimethylformamide is heated with stirring in a bath at 80° for 18-20 hours. The suspension is filtered, the filtrate is evaporated in vacuo and

the residue is partitioned between 200 ml of ethyl acetate and 50 ml of water. The organic phase is separated off, washed with 30 ml each of water and brine, dried and evaporated. The crude title compound is thus obtained. It forms a hydrochloride of m.p. 170-175° (from 2-propanol).

b) Methyl 2-amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valerylpropionate

A solution of 7.4 g (24 mmol) of the compound 29 a) (as the base) and 3.7 g (29 mmol) of ethyldiisopropylamine in 100 ml of methylene chloride is treated dropwise with 3.5 g (29 mmol) of valeryl chloride with stirring. The reaction mixture is stirred at room temperature for 20-25 hours until starting amine can no longer be detected by TLC (system B7). Working-up analogously to Example 23 b) gives the crude title compound as a yellowish oil of R_f 0.40 (system B7) which is further used in crude form.

Example 30: N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

393 mg of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminopropanoate are reacted to Example 1. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.15 (system N8).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Ethyl 3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]propanoate

is obtained from 4.145 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 3.135 g of ethyl 3-aminopropanoate hydrochloride analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.21 (system N6).

b) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminopropanoate

is obtained from 1.542 g of ethyl 3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]propanoate analogously to Example 1 c), R_f = 0.66 (system N6).

Example 31: N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]
785 mg of methyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methylpropanoate are reacted analogously to Example 1 and purified by extraction, R_f = 0.29 (system N8).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Methyl rac-3-amino-2-methylpropanoate hydrochloride
is obtained from 10.312 g of rac-3-amino-2-methylpropanoic acid in 100 ml of methanol by dropwise addition of 7.3 ml of thionyl chloride, R_f = 0.30 (system N8).

b) Methyl rac-3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]-2-methylpropanoate
is obtained from 4.145 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 3.072 g of methyl rac-3-amino-2-methylpropanoate hydrochloride analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 97:3, R_f = 0.31 (system N6).

c) Methyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methylpropanoate is obtained from 1.542 g of methyl rac-3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]-2-methylpropanoate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using Ch_2Cl_2-MeOH 98:2, R_f = 0.66 (system N6).

Example 32: N-(1-Carboxy-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine
A solution of 2.6 g (6 mmol) of the ester described in Example 29 in 30 ml of methanol is treated with 35 ml of aqueous sodium hydroxide solution (20%) and heated to boiling under reflux and with stirring (about 35-40 h) until the starting ester can no longer be detected by TLC (system B6). The solution is subjected to clarifying filtration, the methanol is evaporated in vacuo and the aqueous solution which remains is brought to pH 1-2 with conc. hydrochloric acid. The precipitated product is extracted with 200 ml of ethyl acetate, and the organic phase is separated off, washed with brine and dried over $MgSO_4$. The crude product isolated after evaporating the solvent is purified by flash chromatography

by means of a mixture of 360 ml of methylene chloride, 40 ml of methanol, 4 ml of water and 2 ml of acetic acid. The fractions containing homogeneously only the product are combined and evaporated and give the title compound as a colourless foam which has an R_f of 0.33 by TLC (system as mentioned above).

Example 33: N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

A solution of 6.5 g (17 mmol) of crude N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(5-hydroxypentyl)-n-valeramide and 6.8 g (20.4 mmol) of tri-n-butyltin azide in 70 ml of o-xylene is reacted and worked up analogously to Example 23. The crude product thus obtained is purified by flash chromatography (system B6). The fractions containing the product (R_f 0.20) are evaporated. The free tetrazole is released by means of 1N hydrochloric acid from the ammonium salt of the title compound thus isolated and extracted with ethyl acetate. The title compound is thus obtained as a yellowish, glassy solid of R_f 0.20 (system B6), which is obtained from ethyl acetate in crystalline form, m.p. 117-118°.

The starting material can be prepared, for example, in the following manner:

a) 4-[N-(5-Hydroxypentyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

A solution of 6.8 g (25 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl and 12.9 g (125 mmol) of 5-amino-1-pentanol in 50 ml of 1,4-dioxane is heated to boiling under reflux for 2-3 hours. Working-up analogously to Example 23 a) using ethyl acetate as the solvent gives the title compound as the hydrochloride of m.p. 189-190° (from 2-propanol).

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(5-hydroxypentyl)-n-valeramide

Using 9 ml of ethyldiisopropylamine and 50 ml of methylene chloride analogously to Example 26 b), the title compound is obtained from 5.1 g (17.3 mmol) of compound 33 a) and 2.3 g (19 mmol) of n-valeryl chloride as an oil of R_f 0.36 (system B7), which is further reacted without further purification.

Example 34: N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

3.390 g of ethyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminobutanoate are reacted analogously to Example 1 and purified by extraction, R_f = 0.30 (system N8).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Ethyl rac-3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]butanoate

is obtained from 4.145 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 4.634 ml of ethyl rac-3-aminobutanoate analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 98:2, R_f = 0.25 (system N6).

b) Ethyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminobutanoate

is obtained from 7.070 g of ethyl rac-3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]butanoate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 99:1, R_f = 0.36 (system N6).

Example 35: N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

2.194 g of ethyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutanoate are reacted analogously to Example 1 and purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH, R_f = 0.48 (system N8).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Ethyl rac-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methylbutanoate

is obtained from 4.145 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 3.180 g of ethyl rac-2-aminomethyl-3-methyl-butanoate (Miyazaki et al. J. parm. Soc. Jpn. 77, 415 (1957)) analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 97:3, R_f = 0.48 (system N6).

b) Ethyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutanoate

is obtained from 2.519 g of ethyl rac-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-

yl)methylaminomethyl]-3-methylbutanoate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 99:1, R_f = 0.67 (system N6).

Example 36: N-(2-Carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine

980 mg of ethyl rac-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutanoate in 3.1 ml of 2N NaOH are heated at 100° for 72 hours. Neutralization with 3.1 ml of 2N HCl and extraction with CH_2Cl_2 yields the product, R_f = 0.30 (system N8).

Example 37: (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

4.2 g of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester in 40 ml of xylene are heated to reflux with 5.7 g of tri-n-butyltin azide for 24 hours. After this, the mixture is evaporated to dryness. The crude product is then taken up in 40 ml of dioxane, treated with 400 mg of palladium-carbon (5%) and hydrogenated under normal pressure until it is saturated. The catalyst is filtered off, the solution is evaporated, the residue is taken up in ether and the product is extracted with 18 ml of 1N NaOH and 100 ml of water. The aqueous phase is washed with ether and, after acidifying with an excess of 1N hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate. Recrystallization from diisopropyl ether yields the pure product of m.p. 116-117°.

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester

4.38 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 8.03 g of (L)-valine benzyl ester toluene-sulfonic acid salt and 25 g of molecular sieve 5A in 80 ml of tetrahydrofuran are stirred at room temperature for 36 hours and then cooled to 0°. 2.19 g of sodium cyanoborohydride (90%), dissolved in 10 ml of methanol, are added, and the mixture is stirred at room temperature for 24 hours and then concentrated in vacuo. The reaction mixture is then filtered, the filtrate is concentrated, the residue is taken up in methylene chloride, and the solution is washed three times with water, dried and concentrated. The residue is taken up in water and treated

with an excess of concentrated hydrochloric acid. The product is precipitated as the hydrochloride and filtered off. After recrystallization from ethyl acetate/hexane 1:1, the pure product of m.p. 153-155° is obtained.

b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester

5.5 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester hydrochloride, 4.33 g of diisopropylethylamine and 3 ml of valeryl chloride are stirred at room temperature for 36 hours and the mixture is then evaporated to dryness. The residue is taken up in ether and washed with sodium bicarbonate and brine. The crude product is processed further without purification.

Example 38: In a manner analogous to that described hereinbefore it is also possible to prepare the following:

1. N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
2. N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
3. N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
4. N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
5. N-(2-Methanesulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
6. N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
7. N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
8. N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
9. N-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
10. N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine.

Example 39: N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

3.75 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylate in 200 ml of xylene are treated with 10.4 g of tri-n-butyltin azide and heated to reflux for 41 h. The mixture is then evaporated in vacuo, and the residue is taken up in 50 ml of 2N NaOH solution and extracted 3 times with ether. The aqueous phase is then acidified with 30 ml of 4N hydrochloric acid and extracted with dichloromethane. The product is obtained as a colourless foam by evaporating the organic phase, which was previously dried over Na_2SO_4, R_f = 0.53 (system N8). MS (FAB): m/e 490 (M^++H).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Ethyl 1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylate is obtained by hydrogenating 33 g of ethyl 1-cyanocyclopentane-1-carboxylate (Alfred Bader Chemicals) in the presence of 10 g of Raney nickel, at 45°C and under normal pressure in 330 ml of ethanol which contains about 4% ammonia. After filtering off the catalyst and removing the solvent in vacuo, the product is obtained by distillation, b.p. 71-74°C at 0.75 mbar.

b) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylate is obtained from 4.15 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 4.15 g of ethyl 1-aminoethylcyclopentane-1-carboxylate analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2/MeOH 99.5:0.5, R_f = 0.38 (system N6).

c) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclo-pentane-1-carboxylate is obtained from 4.70 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 99.5:0.5, R_f = 0.69 (system N6).

Example 40: N-(2-Carboxy-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

0.979 g of ethyl N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylate are dissolved in

10 ml of ethanol and treated with 4 ml of 2N NaOH solution, and the mixture is heated to reflux for 23 h. After cooling to room temperature and adding 4.5 ml of 2N hydrochloric acid, the mixture is evaporated and the product is isolated by chromatography on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.35 (system N8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H).

Example 41: N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine and N-(3-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmehyl]amine

0.661 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminocyclohexane-1-carboxylate are reacted analogously to Example 1 and the mixture is purified by extraction. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.33 (system N8) for the acid and R_f = 0.67 (system N8) for the ester. MS (FAB): m/e 462 (M^++H), 484 (M^++Na) and m/e 490 (M^++H), 512 (M^++Na).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Ethyl rac-3-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]cyclohexane-1-carboxylate is obtained from 2.711 g of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl and 2.055 g of ethyl 3-aminocyclohexane-1-carboxylate in the presence of N-methylmorpholine with 10 minutes' heating at 160°C. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 9:1, R_f = 0.73 (system N8).

b) Ethyl rac-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminocyclohexane-1-carboxylate is obtained from 0.766 g of ethyl rac-3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]cyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 99.5:0.5, R_f = 0.56 (system N6).

Example 42: cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

2.700 g of ethyl cis-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-aminocyclohexane-1-carboxylate are reacted analogously to Example 1 and purified by extraction. R_f = 0.40 (system N8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H).

The starting materials can be prepared, for example, as follows:
a) Ethyl cis-4-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]cyclohexane-1-carboxylate is obtained from 4.145 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 5.137 g of ethyl 4-aminocyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 99.5:0.5, R_f = 0.18 (system N6).

b) Ethyl cis-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-aminocyclohexane-1-carboxylate is obtained from 2.540 g of ethyl cis-4-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]cyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 1c and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 98:2, R_f = 0.32 (system N6).

Example 43: cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
1.350 g of ethyl rac-cis-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminocyclohexane-1-carboxylate are reacted analogously to Example 1. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.53 (system N8). MS (FAB): m/e 490 (M^++H).

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) Ethyl rac-cis-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]cyclohexane-1-carbioxylate is obtained from 4.145 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde and 5.137 g of ethyl rac-cis-2-aminocyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 1 b) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 99:1, R_f = 0.24 (system N6).

b) Ethyl rac-cis-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminocyclohexane-1-carboxylate is obtained from 2.110 g of ethyl rac-cis-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]cyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 98:2, R_f = 0.35 (system N6).

Example 44: cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
649 mg of ethyl rac-cis-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminocyclohexane-1-carboxylate are heated

at 80° for 18 hours together with 10 ml of ethanol and 2 ml of 2N NaOH. The mixture is neutralized with 2 ml of 2N HCl and evaporated. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH (95:5), R_f = 0.30 (system N8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H), 484 (M^++Na).

Example 45: N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

3.28 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethylbutyrate are reacted analogously to Example 1 and purified by extraction. R_f = 0.52 (system N8). MS (FAB): m/e 492 (M^++H), 514 (M^++Na).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) Ethyl 2-aminomethyl-2-ethylbutyrate is obtained by hydrogenating 12.83 g of ethyl 2-ethyl-2-cyanobutyrate (Pfaltz & Bauer Inc.) in the presence of 4 g of Raney nickel, at 44°C and under normal pressure in 130 ml of ethanol which contains 4% ammonia. After separating off the catalyst the mixture is evaporated in vacuo and the liquid remaining is distilled in vacuo. B.p. 60-61°C at 0.70 mbar.

b) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethylbutyrate is obtained from 2.711 g of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl and 4.332 g of ethyl 2-aminomethyl-2-ethylbutyrate analogously to Example 41 a) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 97:3, R_f = 0.54 (system N6).

c) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethylbutyrate is obtained from 3.256 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethylbutyrate analogously to Example 1 c) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 99:1, R_f = 0.67 (system N6).

Example 46: N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

4.21 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dimethylpropionate are reacted analogously to Example 1. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using

CH_2Cl_2-MeOH 9:1, R_f = 0.60 (system N8). MS (FAB): m/e 464 (M^++H), 486 (M^++Na).

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethylpropionate is obtained from 2.711 g of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl and 3.630 g of ethyl 3-amino-2,2'-dimethylpropionate analogously to Example 41 a) and further used as the crude product, R_f = 0.54 (system N6).

b) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl]-3-amino-2,2-dimethylpropionate is obtained from 3.36 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethylpropionate analogously to Example 1 c) and purified by extraction, R_f = 0.63 (system N6).

Example 47: N-[2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethyleneethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
0.507 g of N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylic acid is dissolved in 4 ml of DMF and treated with 0.210 g of tyramine hydrochloride, 0.225 ml of Hünig base and 0.164 g of HOBT. The mixture is cooled to 0°C and 0.274 g of EDCl is added. After stirring at room temperature for 48 hours, the mixture is evaporated in vacuo, the residue is taken up in 75 ml of ethyl acetate and the solution is washed with 25 ml of 1N hydrochloric acid. The organic phase is dried over Na_2SO_4 and freed of solvent in vacuo. The crude product thus obtained is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.43 (system N8). MS (FAB): m/e 581 (M^++H), 603 (M^++Na).

Example 48: (S)-N-[1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methylprop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
0.5 g of the compound from Example 16, 0.21 g of tyramine hydrochloride, 0.225 ml of N-ethyldiisopropylamine, 0.164 g of 1-hydroxybenzotriazole and 0.296 g of dicyclohexylcarbodiimide are stirred at room temperature in 4 ml of DMF for 48 h. After

evaporating the solvent in vacuo, the residue is stirred in a mixture of 4 ml of CH_2Cl_2-MeOH-AcOH 94:3:3 for 1 h. After evaporating, the mixture is separated by means of flash chromatography (100 g, system N6). After lyophilizing from tert-butanol, the product is obtained as an amorphous powder. FAB-MS: m/e = 555 $(M+H)^+$.

Example 49: (S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

Starting from 240 mg of N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-tert-leucine methyl ester and 399 mg of tributyltin azide, the product is obtained after flash chromatography (B2). M.p. 122-124°.

The starting material can be obtained, for example, as follows:

a) N-(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-tert-leucine methyl ester starting from 2.5 g of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde, 4.39 g of (L)-tert-leucine methyl ester hydrochloride, 895 mg of sodium cyanoborohydride (85%) and 12.5 g of molecular sieve 5A with subsequent flash chromatography using system N3. (TLC system N2) R_f: 0.58.

b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-tert-leucine methyl ester starting from 1.2 g of N-(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-tert-leucine methyl ester, 0.65 ml of triethylamine and 0.565 ml of n-valeryl chloride with subsequent flash chromatography (N4). (TLC system N3) R_f: 0.56.

Example 50: (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

0.8 g of N-valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl ester is obtained analogously to Example 3 starting from 4.4 g of N-valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine, which are esterified in MeOH/HCl. Flash chromatography (ethyl acetate/hexane 1:3). FAB-MS: m/e = 450 $(M+H)^+$.

Example 51: (S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

0.8 g of valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl ester is dissolved in 30 ml of THF, treated at 5°C with 83 mg of lithium borohydride and stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture is then concentrated, treated with water and adjusted to pH 2 with hydrochloric acid, a white precipitate forming. The mixture is extracted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried and finally separated by means of flash chromatography (CH_2Cl_2-MeOH 5:1). FAB-MS: m/e = 422 $(M+H)^+$.

Example 52: N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

3.3 g (7.5 mmol) of crude N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valeramide and 3.0 g (9 mmol) of tri-n-butyltin azide are reacted and worked up analogously to Example 23. The title compound which is additionally purified by flash chromatography (toluene-methanol 4:1) is thus obtained as a viscous oil, R_f 0.50 (system B6).

The starting material can be prepared, for example, in the following manner:

a) 4-[N-(Phenoxybutyl)aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl.

The title compound, whose hydrochloride melts at 103-104° (from isopropanol-ethyl acetate), is obtained from 4-phenoxybutylamine analogously to Example 23 a.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-phenoxybutyl-n-valeramide.

The title compound is obtained from the compound described under a) analogously to Example 23 b as a yellow oil of Rf [sic] 0.71 (system B7) which is used further in crude form.

Example 53: N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

11.0 g (21 mmol) of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-phenylglycine benzyl ester are reacted with 8.5 g (25.5 mmol) of tri-n-butyltin azide in 60 ml of o-xylene analogously to Example 1

and then hydrolysed using 100 ml of 2N KOH for 3 hours. The crude title compound is obtained by acidifying the aqueous phase with 2N hydrochloric acid and extracting with toluene and is obtained in crystalline form from a little toluene. The crystals thus obtained of m.p. 145-148° contain 1/3 mol equivalent of toluene.

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) rac. N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]phenylglycine benzyl ester
24.8 g (60 mmol) of rac. phenylglycine benzyl ester tosylate and 8.2 g (30 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl are kept at 80° with stirring for 2 hours together with 15.5 g of diisopropylethylamine (Hünig base) in 60 ml of DMF. The reaction mixture is then poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate is separated off and stirred with 2N hydrochloric acid. The hydrochloride of the title compound which precipitates as an oil is separated off, converted into the base using sodium carbonate solution and used further in crude form (R_f 0.65 in system B7).

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valerylphenylglycine benzyl ester
9.4 g (21.7 mmol) of the crude compound described under a) is [sic] dissolved in 45 ml of methylene chloride together with 5.7 g (44 mmol) of Hünig base and treated with 3.14 g (26 mmol) of valeryl chloride. The solution is allowed to stand for 30-40 hours. Working-up analogously to Example 1c gives the crude title compound as a viscous oil of Rf [sic] 0.73 (system B7) which is used further in crude form.

Example 54: (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
A solution of 21.1 g (40 mmol) of N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester in 210 ml of methanol is hydrogenated at room temperature with the addition of 4 g of Pd/C (10%) until the calculated amount of hydrogen has been absorbed (24 hours). The crude acid is obtained by filtration and evaporation of the solution. It is partitioned between 80 ml of 2N potassium hydroxide solution and 50 ml of ether. The aqueous phase is separated off and rendered acidic, and

the title compound is isolated by extraction with ethyl acetate. It is obtained from ethyl acetate in crystalline form and has a melting interval of 105-115° and an optical rotation $[\alpha]_D^{20}$ of - 69.95°±0.05° (c = 1 % in methanol).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester

A solution of 13.6 g (50 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl, 22.8 g (60 mmol) of (L)-ValOBz tosylate and 34 ml of Hünig base in 100 ml of DMF is stirred at 80° for 1 hour. The reaction mixture is then cooled, poured into 300 ml of ice-water and extracted with 150 ml of ethyl acetate. By washing the extract with aqueous potassium bicarbonate solution, drying and evaporating, the crude title compound is obtained as an oil which forms a hydrochloride of m.p. 172-173°.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester

6.2 g (15.5 mmol) of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester and 8.0 ml of Hünig base, dissolved in 50 ml of methylene chloride are treated with 2.3 ml of valeryl chloride with stirring and further processed analogously to Example 29b. The title compound is thus obtained as a yellow oil which is used further in crude form (R_f 0.51, toluene-methanol 19:1)

c) (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

6.6 g (13.6 mmol) of crude N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester and 6.0 g (18 mmol) of tributyltin azide in 75 ml of o-xylene are heated to boiling with stirring for 48 hours. After 24 hours, 2.0 g of tributyltin azide are added. Working-up analogously to Example 23 using 110 ml of 1N potassium hydroxide solution for 20 minutes gives the title compound as a yellowish oil which has an Rf [sic] of 0.40 (system A2) and an optical rotation $[\alpha]_D^{20}$ of - 36.6° (c = 1 % in methanol).

Example 55: (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [sic]

A solution of 91 g (about 100 mmol) of crude N-[(2'-(1-

triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester in 300 ml of dioxane is treated at 60° with 300 ml of 1N hydrochloric acid and kept at 60° for 2 hours. The dioxane is then evaporated in vacuo and the aqueous phase is rendered alkaline with 2N potassium hydroxide solution. Neutral portions are extracted with ether. The aqueous phase gives the crude title compound as an oil (R_f 0.40 in system A2) by acidifying and extracting with ethyl acetate.

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) N-[(2'-(1-Triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester
The title compound (R_f 0.78 in system B6) is obtained from 4-bromomethyl-2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl analogously to Example 57a which is used further in crude form.

b) N-[(2'-(Triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester
The compound mentioned under a) is reacted and worked up using 2.5 equivalents of valeryl chloride and 5 equivalents of Hünis base in methylene chloride analogously to Example 29b. The title compound thus obtained is reacted further in crude form

Example 56: N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
A solution of 2.1 g (4.2 mmol) of benzyl 2-amino-N-butyryl-2-methyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]propanoate in 20 ml of methanol is hydrogenated at an initial pressure of 5 bar with the addition of 0.2 g Pd/C (10%) until the starting benzyl ester can no longer be detected in the TLC (system B6, A2). The title compound of m.p. 187-189° is obtained by filtration, evaporation of the solvent and recrystallization of the residue from CH_3CN.

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) Benzyl 2-amino-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methylpropanoate
The title compound is obtained using benzyl 2-amino-2-methylpropanoate tosylate analogously to Example 29a which forms a

hydrochloride of m.p. 200-202° (ethyl acetate-4N HCl in absolute ethanol).

b) Benzyl 2-amino-N-butyryl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methylpropanoate

A solution of 6.3 g (15 mmol) of the hydrochloride of the compound described under a) and 10.2 ml (60 mmol) of Hünig base in 60 ml of methylene chloride is treated with 1,8 g (16 mmol) of butyryl chloride and the mixture is stirred overnight. The reaction is completed by further additions of acid chloride and Hünig base. Working-up analogously to Example 23b gives the title compound which is reacted further in crude form.

c) Benzyl 2-amino-N-butyryl-2-methyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]propanoate

The title compound of m.p. 203-204° (from ethyl acetate) is obtained from the compound (6 g, crude) described under b) and 5.2 g of tributyltin azide in 50 ml of o-xylane analogously to Example 23.

Example 57: N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The title compound of m.p. 110-111° (from ethyl acetate) is obtained from N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeramide analogously to Example 33.

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) 4-N-(4-Hydroxybutyl)aminomethyl-2'-cyanobiphenyl

The title compound is obtained using 4-aminobutanol analogously to Example 33a) as an oil (R_f 0.18 in system B7) which is used further in crude form.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeramide

The title compound is obtained from the compound described under a) analogously to Example 33b) as an oil (R_f 0.37) which is reacted further in crude form.

Example 58: (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoylamine

A solution of 4.5 g (8.mmol) of N-[(3-bromo-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester and 3.4 g (10.4 mmol) of tributyltin azide in 50 ml of xylene is heated to boiling under reflux for 20 hours. Working-up analogously to Example 54 and "flash"-chromatographic purification (toluene-methanol 4:1) gives the title compound as a colourless foam (R_f 0.57, system A2).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) 3'-Bromo-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitrile

A suspension of 21.0 g (0.157 mmol) of anhydrous aluminium chloride in 800 ml of tetrachloroethane is treated with 25.0 g (0.129 mol) of 4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitrile and brought to an internal temperature of 60° with stirring. As soon as the aluminium chloride has gone into solution, a solution of 20.7 g (0.129 mmol) of bromine in 100 ml of tetrachloroethane is added dropwise at an internal temperature of 60°. The reaction mixture is stirred at 60° for 24 hours. After addition of a further 6.2 g of aluminium chloride and warming to 60-70°, starting material can no longer be detected in the TLC (toluene). The reaction mixture is then decomposed with 20 ml of conc. hydrochloric acid with ice-cooling, and the organic phase is separated off and evaporated in vacuo. The dark residue is dissolved in ethyl acetate, washed with water and sodium carbonate solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated. The crude product is purified by flash chromatography, as a result of which 22.0 g (62% of theory) of the title compound are obtained, m.p. 104-106°C (from cyclohexane).

b) 3'-Bromo-4'-bromomethyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitrile

5.6 g (0.035 mol) of bromine, dissolved in 20 ml of tetrachloroethane, are added dropwise at 100-110° with UV irradiation to a solution of 8.9 g (0.033 mol) of 3'-bromo-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitrile in 900 ml of tetrachloroethane after addition of 0.1 g of benzoyl peroxide. After 30 minutes, the reaction mixture is cooled and evaporated in vacuo. The crystalline residue is recrystallized from ethyl acetate and gives 4.1 g of the title compound of m.p. 152-153°.

c) N-[(3-Bromo-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester

A solution of 4.63 g (12.2 mmol) of (L)-valine benzyl ester tosylate and 4.8 ml of Hünig base in 20 ml of DMF is treated with a solution of 3.3 g (9.4 mmol) of the compound described under b) and the mixture is stirred at 100° for 4 hours. Working-up analogously to Example 54a and "flash"-chromatographic purification (n-hexane-ethyl acetate 4:1) lead to the title compound as a reddish brown oil of R_f 0.21 (n-hexane-ethyl acetate 4:1).

d) N-[(3-Bromo-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester

The title compound is obtained from the compound mentioned under c) analogously to Example 54b as a yellow oil of R_f 0.17 (n-hexane-ethyl acetate).

Example 59: (S)-N-[3-Bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoylamine

A solution of 2.4 g (4 mmol) of N-[(3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valine benzyl ester in 90 ml of dioxane is hydrogenated at 5 bar and at room temperature with the addition of 1.2 g of Pd/C (10%) until the calculated amount of hydrogen has been absorbed. After evaporation of the filtered solution, the evaporation residue is dissolved in 2N sodium hydroxide solution and extracted with ether, and the aqueous phase is rendered acidic with 2N hydrochloric acid. The title compound is obtained by extracting with ethyl acetate, drying and evaporating as a colourless foam (R_f 0.40, system A2), FAB-MS: m/e = 514 $(M+H)^+$.

Example 60: N-(2-Acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

9.9 g (22 mmol) of crude N-(2-acetylaminoethyl)-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeramide and 12.3 g (37 mmol) of tributyltin azide in 100 ml of xylene mixture are heated under reflux for 30 hours. The precipitate which deposits is isolated after cooling by decanting and then brought into solution by stirring between 100 ml of ether and 100 ml of 1N potassium

hydroxide solution (3-4 hours). The title compound is isolated from the aqueous alkaline phase by acidifying with 2N HCl and extracting with a large quantity of ethyl acetate and purified by "flash" chromatography (system A2). The title compound is thus obtained as a solid having a melting interval of 74-80°.

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) N-[2-2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylamino)ethyl]acetamide

The title compound is obtained from 9.2 g (90 mmol) of 2-aminoethylacetamide and 8.1 g (30 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl in 100 ml of dioxane analogously to Example 23a as an oil which is used further in crude form.

b) N-[(2-Acetylaminoethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeramide

A solution of 4.2 g (8.8 mmol) of the compound mentioned under a) and 5.0 ml of Hünig base in 40 ml of methylene chloride is treated with 2.4 g (20 mmol) of valeryl chloride and the mixture is heated to boiling under reflux for 24 hours. Working-up analogously to Example 23b and "flash"-chromatographic purification (n-hexane-ethyl acetate 4:1) give the title compound as a yellow oil of R_f 0.17 (n-hexane-ethyl acetate 4:1).

Example 61: N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethyleneethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

0.490 g of N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylic acid is dissolved in 20 ml of 1-butanol, treated with molecular sieve 4Å and 0.5 ml of 4N hydrochloric acid and heated to reflux for 48 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuo and purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.73 (system N8). MS(FAB): $^m/_e$ 518 (M^++H), 540 (M^++Na).

Example 62: N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

8.70 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclohexane-1-carboxylate are reacted analogously to Example 1. The crude product is purified on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.66 (system N8). MS (FAB):

$^m/_e$ 504 (M^++H), 526 (M^++Na), 542 (M^++K).

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) Ethyl 1-aminomethylcyclohexane-1-carboxylate is obtained by hydrogenating 72.08 g of ethyl 1-cyanocyclohexane-1-carboxylate (T. Kurihara et al. Tet. Lett. 1976, 2455) in the presence of 20 g of Raney nickel, at 45°C and under normal pressure in 600 ml of ethanol which contains about 4% ammonia. After removing the catalyst and solvent, the product is obtained by distillation, boiling point 72-75°C at 0.3 mbar.

b) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclohexane-1-carboxylate is obtained from 5.422 g of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl and 9.264 g of ethyl 1-aminomethylcyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 41a) and purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 97.5:2.5, R_f = 0.67 (system N6).

c) Ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-1-carboxylate is obtained from 7.12 g of ethyl N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclohexane-1-carboxylate analogously to Example 1c) and is purified by extraction, R_f = 0.68 (system N6).

Example 63: N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
0.507 g of N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclopentane-1-carboxylic acid is reacted with 0.214 g of benzylamine analogously to Example 48 and the crude product is purified on silica gel 60 (40-63 μm) using CH_2Cl_2-MeOH 95:5, R_f = 0.49 (system N8). MS (FAB): $^m/_e$ 551 (M^++H), 573 (M^++Na).

Example 64: N-(2-Carboxy-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
1.146 g of ethyl N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethylbutyrate are dissolved in 10 ml of ethanol, treated with 4.66 ml of 2N NaOH solution and heated to reflux for 20 hours. After cooling to room temperature and addition of 4.66 ml of 2N hydrochloric acid, the mixture is

evaporated. The product is isolated by chromatography on silica gel 60 (40-63 µm) using CH_2Cl_2-MeOH 80:20, R_f = 0.38 (system N8). MS (FAB): m/e 486 (M^++Na), 502 (M^++K).

Example 65: (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

0.34 g of N-carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester and 0.17 g of palladium-carbon (10%) are hydrogenated to saturation in 10 ml of tetrahydrofuran under normal pressure for 20 hours. The catalyst is filtered off and the crude product is purified by means of flash chromatography (25 g of silica gel, eluent B1). Amorphous product FAB-MS: m/e = 424 ($M+H^+$).

The starting material can be prepared, for example, as follows:

a) N-Carboethoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester

10.0 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester are dissolved in 150 ml of chloroform and treated with 8.2 ml of diisopropylethylamine at 0°. 2.4 ml of ethyl chloroformate are added and the mixture is heated to reflux for 3 hours. The reaction mixture is washed with 0.1 M hydrochloric acid and brine, dried and concentrated. Amorphous product. TLC (system N3) R_f: 0.45.

b) N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester

10.0 g of N-carboethoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester and 9.2 g of tributyltin azide in 150 ml of xylene are heated to reflux for 18 hours. The reaction mixture is concentrated and the residue is stirred in 5M etherial hydrochloric acid for 15 minutes. The mixture is concentrated again, and the residue is dissolved in ether and extracted with cold 4M potassium hydroxide solution. The aqueous phase is rendered acidic and extracted with ethyl acetate. This ethyl acetate phase is washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product is purified by means of flash chromatography (250 g of silica gel, eluent N6). Amorphous product, TLC (system N6) R_f: 0.22.

Example 66: (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The amorphous product is obtained after flash chromatography (B1) starting from 0.14 g of N-carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine and 0.07 g of palladium-carbon analogously to Example 1. FAB-MS: m/e = 438 ($M+H^+$).

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) N-Carbopropoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester starting from 1.0 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester, 0.8 ml of diisopropylethylamine and 0.34 ml of propyl chloroformate and subsequent flash chromatography using system N3. Amorphous product. TLC (system N2) R_f: 0.38.

b) N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester starting from 1.04 g of N-carbopropoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester and 1.1 g of tributyltin azide and subsequent flash chromatography using the system N6). Amorphous product, TLC (system N6) R_f: 0.21.

Example 67: (S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine

The amorphous product is obtained after flash chromatography (B1) starting from 0.40 g of N-carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine and 0.20 g of palladium-carbon analogously to Example 1. FAB-MS: m/e = 452 ($M+H^+$).

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) N-Carbobutoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester starting from 1.0 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester, 0.8 ml of diisopropylethylamine and 0.34 ml of butyl chloroformate and subsequent flash chromatography using system N3. Amorphous product. TLC (system N2) R_f: 0.41.

b) N-Carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester starting from 1.05 g of N-carbobutoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester and 1.05 g

of tributyltin azide and subsequent flash chromatography using the system N6. Amorphous product, TLC (system N6) R_f: 0.17.

Example 68: (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine
The amorphous product is obtained after flash cbromatography (B1) starting from 2.40 g of N-carbomethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine and 0.50 g of palladium-carbon analogously to Example 1. FAB-MS: m/e = 410 ($M+H^+$).

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) N-Carbomethoxy-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester starting from 4.0 g of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester, 3.3 ml of diisopropylethylamine and 0.78 ml of methyl chloroformate and subsequent flash chromatography using system N3. Amorphous product. TLC (system N3) R_f: 0.34.

b) N-Carbomethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester starting from 3.21 g of N-carbomethoxy-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester and 3.50 g of tributyltin azide and subsequent flash chromatography using the system N6. Amorphous product, TLC (system N6) R_f: 0.26.

Example 69: In a manner analogous to that described in Example 47 it is also possible to prepare N-(2-diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.47 (system N8)].

Example 70: In a manner analogous to that described in Example 47 it is also possible to prepare N-(2-methyl-2-morpholin-4-ylcarbonylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.61 (system N8)].

Example 71: In a manner analogous to that described in Example 64 it is also possible to prepare N-(2-carboxy-2-methylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.39 (system N8)].

Example 72: In a manner analogous to that described in Example 40 it is also possible to prepare N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.33 (system N8)].

Example 73: A solution of 1.5 g (2.8 mmol) of N-(1-benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine in 20 ml of dioxane is hydrogenated with the addition of 0.3 g of Pd/C (10%) in a manner analogous to that described in Example 56. After purification by means of flash chromatography (silica gel; system A2) N-(1-carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine is obtained in the form of a foam [R_f:0.29 (system A2)].

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) A mixture of 2.72 g (10 mmol) of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl, 2.63 g (12 mmol) of 1-aminocyclopentanecarboxylic acid benzyl ester, 3.4 ml (20 mmol) of Hünig base and 10 ml of N,N-dimethylformamide is heated to 130-140° (bath temperature) for two hours while stirring. After cooling, the reaction mixture is poured onto 50 ml of ice-water. Extraction using ethyl acetate yields crude N-(1-benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)amine, which forms a hydrochloride melting between 180 and 182° (ethanol/diethyl ether).

b) A solution of 2.9 g (6.5 mmol) of N-(1-benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)amine hydrochloride and 4.4 ml (26 mmol) of Hünig base in 50 ml of ethyl acetate is treated with 1.1 g (9 mmol) of pentanoyl chloride, and the mixture is stirred for 15 hours at 25 to 30°. After the addition of a further 0.5 g of pentanoyl chloride the mixture is stirred for a further 8 hours. The reaction mixture is then treated with 10 ml of aqueous ammonia solution (5%) and stirred for 0.5 hours. The ethyl acetate phase is separated, washed in succession with 2 N-hydrochloric [sic] acid, water and sodium hydrogen-carbonate solution, dried and evaporated. N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoylamine is thus obtained in the form of a brown oil [R_f: 0.53 (system B7)], which is reacted further in crude form.

c) A mixture of 3.2 g (6.5 mmol) of N-(1-benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoylamine, 3.3 g (9.8 mmol) of tributyltin azide and 35 ml of o-xylene is heated to reflux for 24 hours. Working-up of the mixture in a manner analogous to that described in Example 23 yields N-(1-benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine in the form of a yellow oil [R_f: 0.37 (system A2)], which can be reacted further in crude form.

Example 74: A solution of 2.4 g (4.3 mmol) of N-(1-benzyloxycarbonylcyclohexyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine in 40 ml of dioxane is hydrogenated with the addition of 0.5 g of Pd/C (10%) and worked up, in a manner analogous to that described in Example 73. N-(1-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine is thus obtained in the form of colourless crystals (from ethyl acetate) melting between 134 and 136°.

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)amine, which forms a hydrochloride melting between 164 and 166° (isopropanol), is obtained in a manner analogous to that described in Example 73a).

b) A solution of 2.9 g (6.8 mmol) of N-(1-benzyloxycarbonyl-cyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)amine and 4.4 ml (26 mmol) of Hünig base in 50 ml of ethyl acetate is treated with 1.1 g (9 mmol) of pentanoyl chloride, and the mixture is heated to reflux for 24 hours. After cooling, the reaction mixture is treated with 20 ml of aqueous ammonia solution (2 N) and stirred for 1 hour. The organic phase is separated, washed in succession with 2 N-hydrochloric [sic] acid, saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, dried and evaporated. N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoylamine is thus obtained in the form of a brown oil [R_f: 0.44 (toluene/methanol = 19.1)], which is reacted further in crude form.

c) A mixture of 3.3 g (6.5 mmol) of N-(1-benzyloxycarbonylcyclohexyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoylamine, 4.1 g (12.3 mmol) of tributyltin azide and 30 ml of o-xylene is heated to reflux for 44 hours. Working-up of the mixture in a manner analogous to that described in Example 23 yields N-(1-benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine in the form of light-brown crystals melting between 189 and 190° (from ethyl acetate/diethyl ether).

Example 75: In a manner analogous to that described in Example 74 it is also possible to prepare N-(1-carboxy-1-ethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [light foam; R_f: 0.35 (system A2)].

Example 76: 170 mg of (S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylaminopent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]amine are dissolved in 5 ml of methanol. The solution is treated with 170 mg of palladium/carbon (10%) and the mixture is hydrogenated to saturation under normal pressure and at room temperature. The mixture is filtered over Hyflo and the filtrate is evaporated, yielding pure (S)-N-(5-amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine in the form of a white foam [MS (FAB): m/z = 465, $(M+H)^+$].

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) 5.0 g of (S)-2-amino-6-benzyloxycarbonylaminohexanoic acid benzyl ester are dissolved in 250 ml of N,N-dimethylformamide. The solution is treated with 4.33 ml of N,N-diisopropyl-N-ethylamine, and the mixture is warmed to 80°C, stirred for 30 minutes, treated with 4.44 g of 4-bromomethyl-2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl, stirred for 16 hours at 80° and then evaporated. The residue is worked up using water and ethyl acetate. The organic phase is dried and purified by means of flash chromatography (200 g of silica gel; system N4). (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylaminopent-1-yl)-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine is obtained in the form of a brown oil [R_f: 0.18 (system N3)].

b) 1.1 g of (S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonyl-aminopent-1-yl)-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine are dissolved in 20 ml of CH_2Cl_2. The solution is cooled to 0° and treated with 0.408 ml of N,N-diisopropyl-N-ethylamine and subsequently with 0.29 ml of pentanoyl chloride. The mixture is stirred for 15 minutes in an ice bath and then for 16 hours at room temperature. The mixture is then diluted with CH_2Cl_2, washed in succession with 1 N-sodium [sic] hydroxide solution, 1 N-hydrochloric [sic] acid, water and brine, and dried over $MgSO_4$. After purification by means of flash chromatography (200 g of silica gel; system N3) (S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylaminopent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine is obtained in the form of a brownish oil [R_f: 0.34 (system N2)].

c) 1.07 g of (S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonyl-aminopent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine are dissolved in 15 ml of dioxane. This solution is treated with 1.5 ml of a solution of hydrogen chloride in dioxane (7 N), and the mixture is stirred for 4.5 hours at 40° and then evaporated, and the residue is purified by means of flash chromatography (200 g of silica gel; system N6). (S)-N-(1-Benzyloxycarbonyl-5-benzyloxycarbonylaminopent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.42 (system N7)] is thus obtained.

Example 77: A mixture of 3.64 g of N-butanesulfonyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylene-ethyl)amine, 5.0 g of tributyltin azide and 20 ml of o-xylene is heated to reflux for 15 yours. After cooling, the mixture is evaporated. The residue is treated with 20 ml of methanolic hydrochloric acid (3 N), and the mixture is stirred for 1 hour and then evaporated. The residue is taken up in diethyl ether. The ether solution is extracted using 1 N-sodium hydroxide solution. The aqueous phase is acidified to pH 3 with concentrated hydrochloric acid and extracted using CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and are concentrated. The residue is purified by means of flash chromatography (220 g of silica gel;

CH_2Cl_2/acetone = 9:1). Crystallisation from pentane yields N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [m.p.: 121° (decomposition)].

The starting material can be prepared, for example, as follows:
a) 3.0 g of 1-aminomethyl-1-ethoxycarbonylcyclohexane are dissolved in 25 ml of $CHCl_3$. The solution is treated at room temperature with 0.7 ml of butanesulfonylchloride. The mixture is heated to reflux for 5 hours and is evaporated after cooling. The residue is taken up in diethyl ether. The ethereal phase is washed in succession with 1 N-hydrochloric acid and water, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The yellow resinous residue, crude N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)amine [R_f: 0.64 (system N2)], can be reacted further without further purification.

b) 3.75 g of N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)amine are dissolved in 30 ml of tetrahydrofuran. The solution is cooled by means of an ice bath and is then treated with 309 mg of sodium hydride dispersion (80% in oil). After warming to room temperature, 3,5 g of 4-bromomethyl-2'-cyanobiphenyl are added. The mixture is stirred for 30 hours at room temperature and then for 4 hours at 60°, and is concentrated after being allowed to cool. The residue is taken up in diethyl ether. The ethereal phase is extracted in succession with 1 N-hydrochloric acid and water, dried and evaporated. Flash chromatography of the residue (300 g of silica gel; hexane/tert-butylmethylether = 4:1) yields pure N-butanesulfonyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)amine in the form of a yellow resin [R_f: 0,46 (hexane/tert-butylmethylether = 1:1)].

Example 78: 1.8g of N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]amine are taken up in 50 ml of methanol/water (1:1). The mixture is treated with 5.0 g of sodium hydroxide, heated to reflux for 20 hours, cooled to room temperature, diluted with water, and extracted using ethyl acetate. The aqueous phase is

acidified to pH 3 using concentrated hydrochloric acid, saturated with NaCl, and extracted using CH_2Cl_2. The combined organic phases are dried and evaporated. Recrystallisation from diethyl ether/hexane yields pure N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [m.p.: 123° (decomposition)].

Example 79: In a manner analogous to that described in Example 77 it is also possible to prepare N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 104°).

Example 80: In a manner analogous to that described in Example 78 it is also possible to prepare N-butanesulfonyl-N-(2- carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 137°).

Example 81: In a manner analogous to that described in Example 77 it is also possible to prepare (S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic], starting from (S)-2-aminopropanoic acid tert-butyl ester.

Example 82: 750 mg of (S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine are treated for 24 hours at 0° with a solution of hydrogen chloride in glacial acetic acid (1.9 N). Evaporation of the mixture and flash chromatography of the residue (100 g of silica gel; CH_2Cl_2/ethyl acetate/toluene/formic acid = 40:40:20:4) yields (S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--yl)methyl]amine [sic] in the form of a white amorphous powder [m.p.:90° (decomposition at 127°)].

Example 83: In a manner analogous to that described in Examples 77 and 37 it is also possible to prepare (S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [m.p.: 103° (decomposition)], starting from (S)-2-amino-3-methylbutanoic acid benzyl ester-p-toluenesulfonate.

Example 84: In a manner analogous to that described in Example 48 it is also possible to prepare (S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 177 to 178°).

Example 85: In a manner analogous to that described in Example 48 it is also possible to prepare (S)-N-(2-methyl-1-methylaminocarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 183 to 184°).

Example 86: In a manner analogous to that described in Example 48 it is also possible to prepare (S)-N-(1-dimethylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 179 to 180°).

Example 87: In a manner analogous to that described in Example 48 it is also possible to prepare (S)-N-(2-methyl-1-morpholin-4-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [m.p.: 130° (decomposition)].

Example 88: In a manner analogous to that described in Example 8 it is also possible to prepare (S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoylamine (m.p.: 66 to 68°).

Example 89: In a manner analogous to that described in Example 16 it is also possible to prepare (S)-N-(1,2-dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 303 to 305°).

Example 90: In a manner analogous to that described in Example 16 it is also possible to prepare (S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 108 to 109°).

Example 91: In a manner analogous to that described hereinbefore it is also possible to prepare the following:
1. (S)-N-(1-Carboxy-3-phenylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 124 to 125°);

2. (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 86 to 87°);
3. (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 77 to 78°);
4. (S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
5. N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
6. N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
7. (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidinobut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine hydrochloride [R_f: 0.34 (CH_2Cl_2/CH_3OH/concentrated ammonia = 20:10:1)];
8. N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
9. N-(1-Benzyloxycarbonyl-1-methylethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 203 to 204°);
10. (S)-N-(1-Carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: >300°);
11. N-(1-Carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
12. (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
13. (S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 109 to 111°);
14. (S)-N-(2-Benzyloxy-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine;
15. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 78 to 79°);
16. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 97 to 98°);
17. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroquinol-1-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine (m.p.: 100 to 110°);
18. (S)-N-[2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 100°);
19. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-ylcarbonyl)-

prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (m.p.: 122°);

20. N-(2-Hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.45 (CH_2Cl_2/CH_3OH = 4:1)];

21. N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.64 (CH_2Cl_2/CH_3OH = 4:1)]; and

22. N-(2-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine [R_f: 0.32 (CH_2Cl_2/CH_3OH = 4:1)].

Example 92: Tablets, each containing 50 mg of active ingredient, for example (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, can be prepared as follows:

Composition (for 10,000 tablets)

Active ingredient	500.0 g
Lactose	500.0 g
Potato starch	352.0 g
Gelatin	8.0 g
Talc	60.0 g
Magnesium stearate	10.0 g
Silica (highly disperse)	20.0 g
Ethanol	q.s.

The active ingredient is mixed with the lactose and 292 g of potato starch, and the mixture is moistened using an alcoholic solution of the gelatin and granulated through a sieve. After drying, the remainder of the potato starch, the talc, the magnesium stearate and the highly disperse silica are admixed and the mixture is compressed to give tablets of weight 145.0 mg each and active ingredient content 50.0 mg which, if desired, can be provided with breaking notches for finer adjustment of the dose.

Example 93: Film-coated tablets, each containing 100 mg of active ingredient, for example (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-

pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, can be prepared as follows:

Composition (for 1000 tablets)

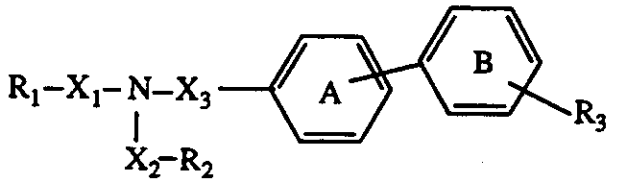
Active ingredient	100.0 g
Lactose	100.0 g
Corn starch	70.0 g
Talc	8.50 g
Calcium stearate	1.50 g
Hydroxypropylmethylcellulose	2.36 g
Shellac	0.64 g
Water	q.s.
Dichloromethane	q.s.

The active ingredient, the lactose and 40 g of the corn starch are mixed and moistened with a paste prepared from 15 g of corn starch and water (with warming) and granulated. The granules are dried, and the remainder of the corn starch, the talc and the calcium stearate are added and mixed with the granules. The mixture is compressed to give tablets (weight: 280 mg) and these are film-coated with a solution of the hydroxypropylmethylcellulose and the shellac in dichloromethane (final weight of the film-coated tablet: 283 mg).

Example 94: Tablets and film-coated tablets containing another compound of the formula I or a pharmaceutically utilizable salt of a compound of the formula I, for example as in one of Examples 1 to 91, can also be prepared in an analogous manner to that described in Examples 92 and 93.

Patent claims for the Contracting States: AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. A compound of the formula



(I),

in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene, C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another

disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, 1H-tetrazol-5-yl, pyridyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally being unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O- or being fused at two adjacent C atoms to a benzene ring, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; radicals and groups designated by "lower" containing up to and including 7 carbon atoms; in free form or in salt form.

2. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or

C_2-C_{10}alkylidene or C_3-C_7cycloalkylene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms, it being possible for a carbon atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene additionally to be bridged by C_2-C_6alkylene, and C_3-C_7cycloalkylene being unsubstituted, monosubstituted or polysubstituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy,

phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

3. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl or C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, C_3-C_7cycloalkyl or C_3-C_7cycloalkenyl or phenyl or a corresponding 5- or 6-membered and monocyclic aromatic radical which has up to 4 identical or different heteroatoms; R_2 is carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, amino, amino which is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl, sulfamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl,

phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another being unsubstituted or substituted by substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R and lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl being uninterrupted or interrupted by -O-, and, in the case of (hetero)aromatic radicals, additionally unsubstituted or substituted by carboxyl, carboxyl which is esterified by an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkenyl or lower alkoxy-lower alkynyl, by carbamoyl, carbamoyl in which the amino group is monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_{10}alkylidene, C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene being uninterrupted or interrupted by -O-, by formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; in free form or in salt form.

4. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, halo-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, hydroxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently

of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl or lower alkynyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is $-CH_2-$; and R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B independently of one another each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, or lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, lower alkenyloxy-lower alkyl, -lower alkenyl and -lower alkynyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

5. A compound according to claim 1 of the formula I, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a C_3-C_7cycloalkyl, C_3-C_7cycloalkenyl or a phenyl radical or a 5- or 6-membered, monocyclic heteroaromatic radical having up to four identical or different heteroatoms, it being possible for a C atom of C_1-C_{10}alkylene or C_2-C_{10}alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene and the cyclic radicals for their part being unsubstituted or substituted by carboxyl which can be esterified with an alcohol which is derived from lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or lower alkoxy-lower alkyl, -lower alkenyl or -lower alkynyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or phenyl-lower alkynyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 4; and the (hetero)aromatic rings including the rings A and

B can be substituted as indicated in claim 4, in free form or in salt form.

6. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO, SO_2 or -O-C(=O)-, the carbon atom of the carbonyl group being bonded to the nitrogen atom drawn in in the formula I; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, carboxyl, amino, guanidino, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for their part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene which can be fused at two adjacent carbon atoms to a benzene ring, or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are each additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

7. A compound according to claim 1 of the formula I, in which R_1 is lower alkyl, lower alkenyl, halo-lower alkyl or -lower alkenyl, hydroxy-lower alkyl, 3- to 7-membered cycloalkyl or phenyl-lower alkyl; X_1 is CO or SO_2; X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl,

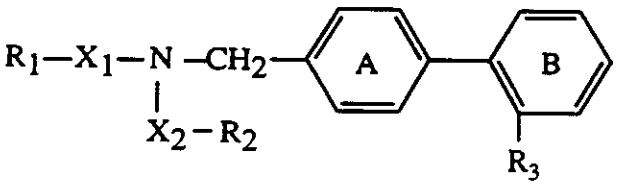
imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for their part can additionally be unsubstituted or substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or oxy-lower alkylenoxymethylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy-, lower alkenyloxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, amino in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl or is disubstituted by lower alkylene- or lower alkylenoxy-lower alkylene, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl-, benzoyl-, lower alkanesulfonyl- or benzenesulfonyl-amino, formyl, di-lower alkoxymethyl, oxy-lower alkylenoxymethylene, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, $S(O)_m$-R, m being 0, 1 or 2 and R being lower alkyl, lower alkanoyl, sulfamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, or is PO_nH_2, n being 2 or 3; X_3 is methylene; R_3 is carboxyl, 5-tetrazolyl, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 or halo-lower alkylsulfamoyl; and (hetero)aromatic radicals including the rings A and B are in each case additionally unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, lower alkoxy, or lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, each of which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, in free form or in salt form.

8. A compound according to claim 1 of the formula I, in which X_2 is C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, a 3- to 7-membered cycloalkyl, 3- to 7-membered cycloalkenyl, phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl or pyridyl radical which for their part can additionally be substituted by carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, carbamoyl in which the amino group is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, formyl, di-lower alkoxymethyl or by oxy-lower alkylenoxymethylene, it being possible for a C atom of C_1-C_{10}alkylene or C_1-C_7alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; X_3 is lower alkylene or lower alkylidene; the variables X_1, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claim 7; and the (hetero)aromatic rings including the rings A and B can be substituted as indicated in claim 7, in free form or in salt form.

9. A compound according to claim 1 of the formula I, in which the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-7; X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, each of which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl and R_2 is carboxyl, lower alkoxy-, phenyl-lower alkoxy- or lower alkoxy-lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl which is unsubstituted, monosubstituted or independently of one another disubstituted by lower alkyl or phenyl-lower alkyl, amino, lower alkanoyl-, phenyl-lower alkanoyl- or lower alkanesulfonylamino, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy or phenoxy; X_3 is $-CH_2-$; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl or lower alkoxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

10. A compound according to claim 1 of the formula I, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, 7-membered cycloalkenyl, phenyl or imidazolyl, where a C atom of lower alkylene or lower alkylidene can be bridged by C_2-C_6alkylene, or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; the variables X_1, X_3, R_1, R_2 and R_3 are as defined in claims 7 to 9; and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 9, in free form or in salt form.

11. A compound according to claim 1 of the formula



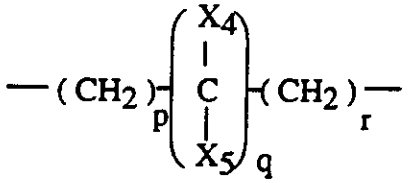
(Ia),

in which the variables R_1, X_1, X_2, R_2 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-10 and the rings A and B can be substituted as indicated in claim 10, in free form or in salt form.

12. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which X_2 is lower alkylene or lower alkylidene, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl or 3- to 7-membered cycloalkyl, it being possible for a C atom of lower alkylene or lower alkylidene to be bridged by C_2-C_6alkylene, or in which X_2 is C_3-C_7cycloalkylene; the variables R_1,X_1, R_2 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-10; and the rings A and B can be

substituted as in indicated in claim 10, in free form or in salt form.

13. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which X_2 is the group of the formula



(Ib)

in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are in each case 0; X_4 is lower alkyl or phenyl which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-7; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

14. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, q is 1 and r is 0 or 1 or in which p is 1 to 8 and q and r are each 0; X_4 is lower alkyl or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, phenyl or imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, such as C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, hydroxyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkoxy, phenoxy, amino, lower alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino or lower alkanesulfonylamino; and the variables R_1, X_1 and R_3 are as defined in each case in any one of claims 1-7; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

15. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the

group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, such as cyclohexyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are C_2-C_6alkylene, such as C_4-C_5alkylene; or X_2 is C_3-C_7cycloalkylene, such as C_5-C_6cycloalkylene; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

16. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl, or phenyl, which is unsubstituted or substituted by hydroxyl, 3- to 7-membered cycloalkyl, or by phenyl or imidazolyl which is unsubstituted or substituted by halogen or hydroxyl, such as 4-imidazolyl; and X_5 is hydrogen or lower alkyl, such as C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl, lower alkoxycarbonyl, such as C_2-C_5alkoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, such as phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl, lower alkoxy-lower alkoxycarbonyl, such as C_1-C_4alkoxy-C_2-C_5alkoxycarbonyl, hydroxyl or lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

17. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is lower alkyl, such as C_3-C_5alkyl, or else lower alkenyl, such as C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p is an integer from 1 to 8 and q and r are 0; R_2 is hydroxyl, lower alkoxy, such as C_1-C_4alkoxy, phenyl-lower alkoxy, such as phenyl-C_1-C_4alkoxy, phenoxy, lower alkanoylamino, such as C_1-C_4alkanoylamino, phenyl-lower alkanoylamino, such as phenyl-C_1-C_4alkanoylamino, or lower alkanesulfonylamino, such as C_1-C_4alkanesulfonylamino; and R_3 is carboxyl or primarily 5-tetrazolyl; (hetero)aromatic radicals including the rings A and B each being unsubstituted or substituted by halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, lower

alkyl or hydroxy-lower alkyl, in free form or in salt form.

18. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r independently of one another are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, phenyl-C_1-C_4alkyl or imidazolyl-C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene or else pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl or else phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

19. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl or secondarily C_3-C_5alkenyl; X_1 is CO or else SO_2; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are each 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl, hydroxy-C_1-C_4alkyl, C_3-C_7cycloalkyl-C_1-C_4alkyl, phenyl-C_1-C_4alkyl or imidazolyl-C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl or else phenyl-C_1-C_4alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

20. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which q and r are 0 and p is 1 to 3 or in which p and q are 1 and r is 0; X_4 is C_1-C_4alkyl; X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is carboxyl or 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

21. A compound according to any any one of claims 1-20, in which R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

22. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen or C_1-C_4alkyl; or X_4 and X_5 together are tetramethylene or pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

23. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p is 0 or 1, r is 0 and q is 1; X_4 and X_5 together are tetramethylene or else pentamethylene; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

24. A compound according to claim 1 of the formula Ia, in which R_1 is C_3-C_5alkyl; X_1 is CO; X_2 is the group of the formula Ib in which p and r are 0 or 1 and q is 1; X_4 is C_1-C_4alkyl; and X_5 is hydrogen; R_2 is carboxyl or C_2-C_5alkoxycarbonyl; and R_3 is 5-tetrazolyl, in free form or in salt form.

25. A compound of the formula Ia according to any one of claims 13-24, in which X_2 is the group of the formula Ib, q is 1 and X_4 and X_5 are defined differently, in free form or in salt form, in which the asymmetric C atom in question containing the variables X_4 and X_5 has the S configuration.

26. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

27. N-(2-Carboxy-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim1.

28. N-(2-Carboxy-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

29. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, in free form or in salt form according to claim 1.

30. N-(1-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine, in free form or in salt form according to claim 1.

31. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
(S)-N-(1-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2-ethylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl)-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-

biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-2-methylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine and
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, in each case in free form or in salt form.

32. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
N-carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-fluorophenyl)-1-hydroxymethylethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-N-pentanoyl-amine,
N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonylethyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentanoylamine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-ylethyl)-N-pentanoylamine,
(R)-N-(1-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-carboxy-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(1S),(2S)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,

(S)-N-(1-methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
(S)-N-(1-carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-cyclohexylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(R)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-(2-methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-benzyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(3-benzyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(3-hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-(2-carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-(5-hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N[(3-phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[3-(4-hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-

4-ylmethyl]amine,
N-(8-hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methanesulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(2-methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(4-hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[3-(4-hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(3-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
cis-N-(4-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
cis-N-(2-ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
cis-N-(2-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-{2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethyleneethyl}-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-{1-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methylprop-1-yl}-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2,2-dimethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(4-phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-phenyl-2-oxoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanoyl-N-(1-carboxy-1-methylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-

amine,
N-(4-hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-benzyloxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoylamine,
(S)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoylamine,
N-(2-acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-[2-(n-butoxycarbonyl)-2,2-tetramethyleneethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-butyloxycarbonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethyleneethyl)-N-pentanoyl-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-methyl-2-morpholin-4-ylcarbonylpropyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-(1-carboxy-1-ethylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
(S)-N-(5-amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethyleneethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
N-butanesulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-butanesulfonyl-N-(2-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-tert-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4--ylmethyl]amine [sic],
(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,

(S)-N-butanesulfonyl-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-methylaminocarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-dimethylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-morpholin-4-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2'-carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-amine,
(S)-N-(1,2-dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-phenylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-cyclohexyl-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(R)-N-(1-methoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amine,
N-pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-4-guanidinobut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxy-1-methoxycarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-benzyloxycarbonyl-1-methylethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-3-methylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(1-carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl-methyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,

(S)-N-(2-benzyloxy-1-hydroxymethylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]amine,
(S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[2-methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroquinol-1-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-(2-methyl-1-piperidin-1-ylcarbonylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
(S)-N-[2-methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-ylcarbonyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-(2-hydroxymethyl-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine,
N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methylprop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine and
N-(2-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine, in each case in free form or in salt form.

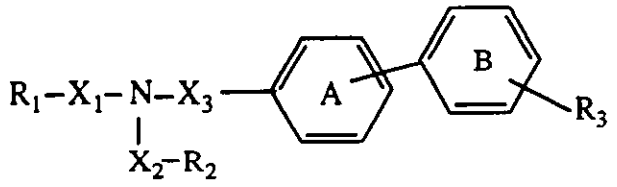
33. A compound according to any one of claims 1 to 32, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body.

34. A compound according to any one of claims 1 to 33, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for use as an antihypertensive.

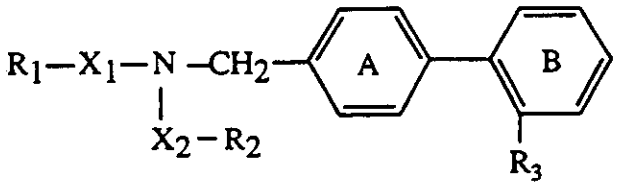
35. A pharmaceutical preparation comprising as active compound a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, if appropriate in addition to customary pharmaceutical excipients.

36. An antihypertensive pharmaceutical preparation according to claim 35, wherein an antihypertensive active ingredient is selected.

37. A process for the preparation of a compound of the formula



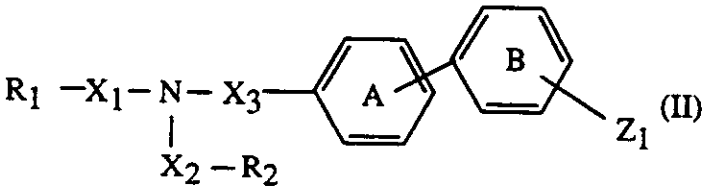
(I) or



(Ia),

in which R_1, R_2, R_3, X_1, X_2 and X_3 and the substituents of the rings A and B are as defined in each case in any one of claims 1-25; in free form or in salt form, wherein

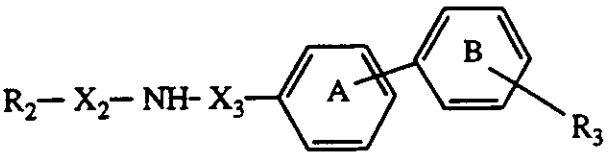
a) in a compound of the formula



(II)

or a salt thereof in which Z_1 is a radical which can be converted into R_3, Z_1 is converted to R_3 or

b) a compound of the formula R_1-X_1OH (IIIa), a reactive derivative thereof or a salt thereof is reacted with a compound of the formula



(IIIb)

or a salt thereof and in each case, if desired, a compound I in free form or in salt form obtainable according to the process or in another way is converted into another compound I, a mixture of isomers obtainable according to the process is separated and the desired isomer is isolated and/or a free compound I obtainable according to the process is converted into a salt or a salt of a compound I obtainable according to the process is

converted into the free compound I or into another salt.

38. A process for the production of a pharmaceutical preparation according to claim 35 or 36, wherein the active ingredient, if appropriate with admixture of customary pharmaceutical excipients, is processed to give a pharmaceutical preparation.

39. A process according to claim 38 for the production of an antihypertensive pharmaceutical preparation according to claim 34, wherein an antihypertensive active ingredient is selected.

40. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation.

41. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation by a non-chemical route.

42. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of an antihypertensive.

43. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation for the therapeutic or prophylactic treatment of cardiac insufficiency.

44. The use of a compound according to any one of claims 1 to 34, in free form or in the form of a pharmaceutically utilizable salt, for the production of a pharmaceutical preparation for the therapeutic or prophylactic treatment of disorders which are caused by angiotensin II activity.

REGISTER ENTRY FOR EP0443983

European Application No EP91810098.3 filing date 12.02.1991

Application in German

Priorities claimed:
19.02.1990 in Switzerland - doc: 51890
05.07.1990 in Switzerland - doc: 223490

Designated States BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title ACYL COMPOUNDS.

Applicant/Proprietor
CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Switzerland
[ADP No. 50706951002]

Inventors
DR. PETER BÜHLMAYER, Hangstrasse 18, CH-4144 Arlesheim, Switzerland
[ADP No. 58048471001]

DR. FRANZ OSTERMAYER, Am Hang 5, CH-4125 Riehen, Switzerland
[ADP No. 50953736001]

DR. TIBUR SCHMIDLIN, Friedensgasse 36, CH-4056 Basel, Switzerland
[ADP No. 58878745001]

Classified to
C07D A61K C07C

Address for Service
CIBA-GEIGY PLC, Patent Department,Central Research, Hulley Road,
MACCLESFIELD, Cheshire, SK10 2NX, United Kingdom [ADP No. 00000521002]

Publication No EP0443983 dated 28.08.1991 and granted by EPO 28.02.1996.
Publication in German

Examination requested 14.02.1991

Patent Granted with effect from 28.02.1996 (Section 25(1)) with title ACYL COMPOUNDS. Translation filed 02.04.1996

16.12.1995 CIBA-GEIGY PLC, Patent Department,Central Research, Hulley Road,
MACCLESFIELD, Cheshire, SK10 2NX, United Kingdom
[ADP No. 00000521002]
registered as address for service
Entry Type 8.11 Staff ID. DD1 Auth ID. AA

12.04.1996 Patent Granted with effect from 28.02.1996 (Section 25(1)) with title ACYL COMPOUNDS. Translation filed 02.04.1996
Entry Type 2.2 Staff ID. DG1 Auth ID. F54

**** END OF REGISTER ENTRY ****

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0443983

PROPRIETOR(S)

CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, Switzerland

DATE FILED 12.02.1991

DATE GRANTED 28.02.1996

DATE NEXT RENEWAL DUE 12.02.1997

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

YEAR OF LAST RENEWAL 00

STATUS PATENT IN FORCE

**** END OF REPORT ****