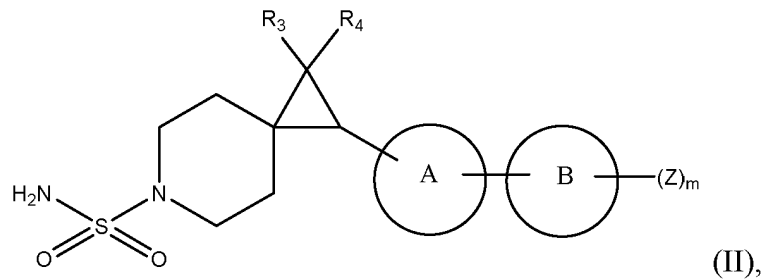


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52482 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2024**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/438; C07D 513/04;
A61K 31/444; A61K 31/501;
A61K 31/506; A61P 25/00;
C07D 401/04; C07D 413/04;
C07D 413/14; C07D 417/04;
C07D 417/14; C07D 471/04;
C07D 471/08; C07D 487/04;
A61K 31/439**
-
- (21) N° Dépôt :
52482
- (22) Date de Dépôt :
29.04.2019
- (30) Données de Priorité :
01.05.2018 US 201862665091 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2019/029561 29.04.2019
- (71) Demandeur(s) :
Merck Sharp & Dohme LLC, 126 East Lincoln Avenue Rahway, New Jersey 07065 (US)
- (72) Inventeur(s) :
CROWLEY, Brendan, M. ; CAMPBELL, Brian, T. ; GRESHOCK, Thomas, J. ; GUIADEEN, Deodial, G. ; LEAVITT, Kenneth, J. ; RADA, Vanessa, L. ; BELL, Ian, M. ; CHOBANIAN, Harry, R. ; FELLS, James, I.
- (74) Mandataire :
Cabinet Boutahar & associés
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19722488.4
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE SPIROPIPÉRIDINE EN TANT QUE MODULATEURS ALLOSTÉRIQUES DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule I qui sont utiles en tant que modulateurs de 7 nAChR, des compositions comprenant de tels composés, et l'utilisation de tels composés pour la prévention, le traitement ou l'atténuation de maladies, en particulier des troubles du système nerveux central tels que des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la schizophrénie, ainsi que pour la dyskinésie induite par la L-DOPA et l'inflammation (I).

REVENDICATIONS

1. Composé présentant la formule (II) :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel ;

- 5 m est 0, 1, 2 ou 3 ;

Z est indépendamment choisi parmi : F, Cl, Br, méthyle, méthoxy, éthyle, éthoxy, propyle, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ et cyclopropyle ;

- 10 le cycle A est un oxadiazolyle, un oxazolyle, un isoxazolyle, un thiadiazolyle, un isothiazolyle, un thiazolyle, un pyrazolyle ou un imidazolyle ;

le cycle B est un cyclohexyle, un phényle, un pyrazolyle, un pyridinyle ou un isoxazolyle ;

R^3 est H, F ou un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, dans lequel ledit alkyle est optionnellement substitué par un ou plusieurs halogènes ; et

- 15 R^4 est H, F ou un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, dans lequel ledit alkyle est optionnellement substitué par un ou plusieurs halogènes.

2. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, présentant la formule (II) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, dans lequel ;

- 20 m est 0, 1 ou 2 ;

Z est indépendamment choisi parmi : F, Cl, Br, méthyle, méthoxy, éthyle, éthoxy, propyle, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ et cyclopropyle ;

- 25 le cycle A est un oxadiazolyle, un oxazolyle, un isoxazolyle ou un thiazolyle ;

- le cycle B est un phényle, un pyrazolyle, un pyridinyle ou un isoxazolyle ; et

R^3 et R^4 sont tous les deux H, ou R^3 et R^4 sont tous les deux F.

3. Composé selon la revendication 1 qui est choisi dans le groupe constitué de :

(1R)-1-{5-[2-méthyl-5-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- 30 (1R)-1-[5-(2,5-diméthylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- 4,4-difluoro-1-{3-[3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide, diastéréoisomère C ;
- 1-{3-[3-(difluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-4-fluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide, diastéréoisomère E ;
- 5 (1R)-1-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{2-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[4-méthyl-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 10 (2R)-2-[5-(1,4-diméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{5-[2-(difluorométhoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 (2R)-2-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-{3-[1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{5-[2-(difluorométhoxy)-5-méthylpyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 20 (2R)-1,1-difluoro-2-{5-[1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{1-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-pyrazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (2R)-2-[5-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2S)-2-[5-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-{5-[1-méthyl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 30 (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[4-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 (2R)-1,1-difluoro-2-{2-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-oxazol-4-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[5-(1-cyclopropyl-4-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (1R)-1-[5-(1-éthyl-5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(3-cyclopropyl-5-méthylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 5 (2R)-2-{5-[1-cyclopropyl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[5-(2-cyclopropyl-5-méthylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[2-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 10 (1R)-1-[5-(2-méthylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[5-(2,5-diméthylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 (2R)-2-{2-[2-(difluorométhoxy)pyridin-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 1,1-difluoro-2-{1-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1H-pyrazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 1,1-difluoro-2-{5-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 20 (1R)-1-[3-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-(3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (2R)-1,1-difluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{3-[5-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{3-[3-(difluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 30 (2R)-1,1-difluoro-2-[3-(3-fluorophényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[3-(2,4-difluorophényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 2-[3-(3,5-diméthylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[3-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (2R)-2-[3-(3-cyclopropyl-5-méthylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 5 (2R)-1,1-difluoro-2-[3-(2-méthylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-{3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{3-[2-(difluorométhoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-difluoro-10 6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[3-(1-cyclopropyl-4-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{3-[5-cyclopropyl-3-(trifluorométhyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 1-[3-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[3-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{3-[3-cyclopropyl-5-(trifluorométhyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-20 1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{3-[5-cyclopropyl-3-(trifluorométhyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 1,1-dichloro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (1R)-1-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(difluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-30 azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[5-bromo-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 (1R)-1-{5-[4-chloro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-(5-phényl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (1R)-1-{5-[2-(difluorométhoxy)-4-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[4-chloro-2-(difluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 5 (1R)-1-{5-[3-(difluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(4-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 10 (1R)-1-{5-[4-(difluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(2,4-difluorophényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 (1R)-1-{5-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 20 (1R)-1-[5-(2,4-diméthylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(trifluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (1R)-1-{5-[5-fluoro-2-(trifluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[5-chloro-2-(trifluorométhoxy)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(difluorométhoxy)-4-fluorophényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 30 (1R)-1-[5-(2,4,5-triméthylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[5-(2-cyclopropylphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 (1R)-1-[5-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(2-méthylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (1R)-1-[5-(3-méthylcyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(3,6-diméthylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 5 (1R)-1-{5-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[3-méthyl-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 10 (1R)-1-[5-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 (1R)-1-{5-[4-(trifluorométhyl)-1,3-oxazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(4-éthyl-1,3-oxazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 20 (1R)-1-[5-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(4,5-diméthylisoxazol-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (1R)-1-{5-[3-(trifluorométhyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 30 (1R)-1-{5-[1-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{5-[2-(cyclopropyloxy)pyridin-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 (2R)-2-[5-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[5-(3-cyclopropyl-1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (2R)-1,1-difluoro-2-{5-[1-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-[5-(1-cyclopropyl-4-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 5 (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-{5-[1-méthyl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{5-[1-cyclopropyl-5-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 10 (2R)-2-{5-[1-cyclopropyl-4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(1,4-diméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 (2R)-2-{5-[1-cyclopropyl-5-méthyl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-2-{5-[3-cyclopropyl-5-(trifluorométhyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 20 (1R)-1-{5-[4-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[5-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-méthyl-5-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 30 (1R)-1-{5-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 (1R)-1-[5-(1-cyclopropyl-4-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (2R)-1,1-difluoro-2-{5-[3-(trifluorométhyl)isoxazol-4-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-(5-{3-[5-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl]phényl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 5 (1R)-1-{5-[2-(pyrimidin-2-yl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(1H-pyrazol-1-yl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[3-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 10 (1R)-1-{5-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 15 (1R)-1-{5-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(2,5-difluorophényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(5-fluoro-2-méthylphényl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 20 (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 25 (1R)-1-[5-(2-méthylphényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-{5-[3-(difluorométhoxy)phényl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 30 (1R)-1-[5-(3-cyclopropyl-5-méthylisoxazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (1R)-1-[5-(3-cyclopropyl-5-méthylisoxazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- 35 (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(2-méthylphényl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
- (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(2-méthylphényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

- (1R)-1-(4-phényl-1,3-oxazol-2-yl)-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(1R)-1-[2-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(1R)-1-[1-(3,5-diméthylisoxazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
5 (2R)-2-[2-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(2R)-2-{3-[2-(difluorométhoxy)pyridin-4-yl]isoxazol-5-yl}-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
10 (2R)-2-[4-(3-cyclopropylisoxazol-4-yl)-1-méthyl-1H-imidazol-2-yl]-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(2R)-2-(3'-cyclopropyl-3,4'-biisoxazol-5-yl)-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(2R)-1,1-difluoro-2-{4-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-oxazol-2-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
15 (1S)-1-[3-(5-chloro-2-méthoxyphényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(2S)-1,1-difluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
20 (2S)-2-(3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(2S)-1,1-difluoro-2-[3-(3-fluorophényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
(2S)-1,1-difluoro-2-[5-(2-méthylphényl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
25 (2R)-1,1-difluoro-2-[5-(2-méthylphényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
4,4-difluoro-1-(3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
30 1,1-difluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-thiadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
1-fluoro-2-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
1-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-2-méthyl-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;
35 2-{3-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1,1-diméthyl-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ; et

1,1-difluoro-2-{5-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]isothiazol-3-yl}-6-azaspiro[2.5]octane-6-sulfonamide ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

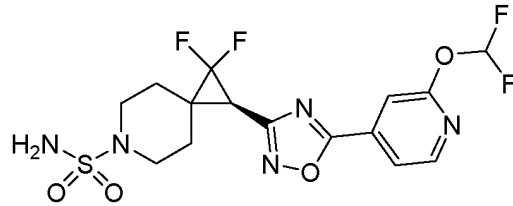
4. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, comprenant en outre un deuxième agent thérapeutique choisi dans le groupe constitué des inhibiteurs d'acétylcholinestérase ; des antagonistes du récepteur de NMDA ; des antipsychotiques ; des inhibiteurs de MAO-B ; et de la lévodopa.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation en thérapie.

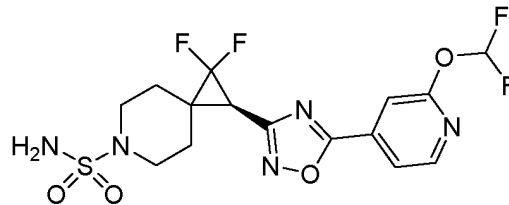
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation dans la modulation de l'activité du nAChR $\alpha 7$ ou le traitement de déficiences cognitives associées à une maladie d'Alzheimer, une maladie de Parkinson et une schizophrénie chez un patient.

8. Composé selon la revendication 1 qui est :



, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

9. Composé selon la revendication 8 qui est :

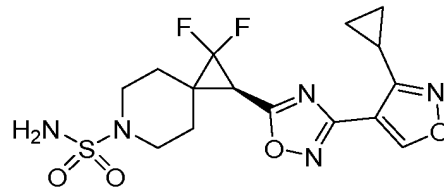


10. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 9.

11. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le composé selon la revendication 9.

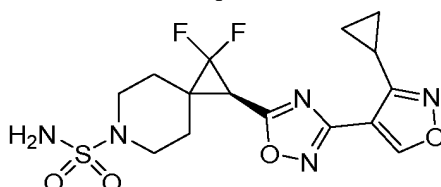
12. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 10.

13. Composé selon la revendication 9 ou sel pharmaceutique selon la revendication 10 pour utilisation dans le traitement d'une démence du type Alzheimer chez un patient.



14. Composé selon la revendication 1 qui est un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

15. Composé selon la revendication 14 qui est :



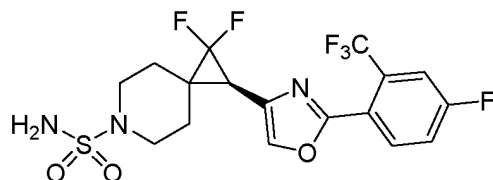
5 16. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 15.

17. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le composé selon la revendication 15.

18. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 16.

10 19. Composé selon la revendication 15 ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 16 pour utilisation dans le traitement d'une démence du type Alzheimer chez un patient.

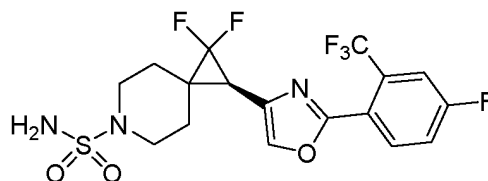
20. Composé selon la revendication 1 qui est :



, ou un sel pharmaceutiquement acceptable

15 de celui-ci.

21. Composé selon la revendication 20 qui est :



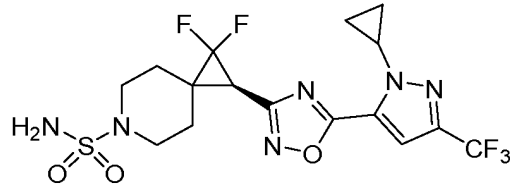
22. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 21.

20 23. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le composé selon la revendication 21.

24. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 22.

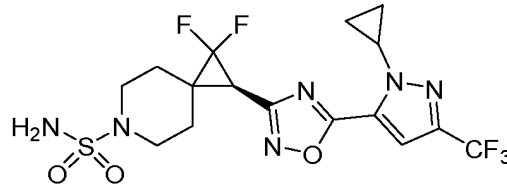
25. Composé selon la revendication 21 ou sel pharmaceutique selon la revendication 22 pour utilisation dans le traitement d'une démence du type Alzheimer chez un patient.

25 26. Composé selon la revendication 1 qui est :



, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

27. Composé selon la revendication 26 qui est :



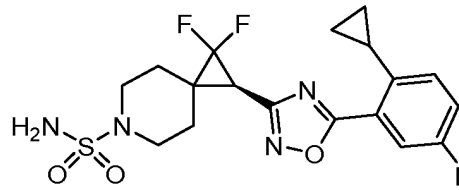
5 28. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 27.

29. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le composé selon la revendication 27.

30. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 28.

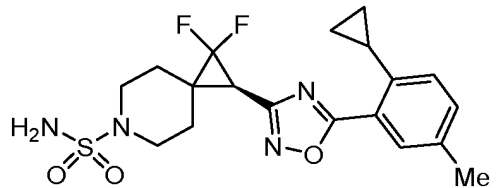
10 31. Composé selon la revendication 27 ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 28 pour utilisation dans le traitement d'une démence du type Alzheimer chez un patient.

32. Composé selon la revendication 1 qui est :



15 de celui-ci.

33. Composé selon la revendication 32 qui est :



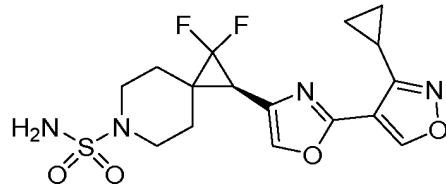
34. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 33.

20 35. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le composé selon la revendication 33.

36. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 34.

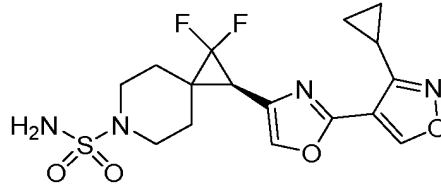
25 37. Composé selon la revendication 33 ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 34 pour utilisation dans le traitement d'une démence du type Alzheimer chez un patient.

38. Composé selon la revendication 1 qui est :



, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

39. Composé selon la revendication 38 qui est :



5

40. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 39.

41. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le composé selon la revendication 39.

42. Composition pharmaceutique comprenant (i) un véhicule pharmaceutiquement acceptable et (ii) le sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 40.

10

43. Composé selon la revendication 39 ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 40 pour utilisation dans le traitement d'une démence du type Alzheimer chez un patient.

44. Combinaison pharmaceutique comprenant :

15 (i) un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et

(ii) un deuxième agent thérapeutique choisi dans le groupe constitué des inhibiteurs d'acétylcholinestérase ; des antagonistes du récepteur de NMDA ; des agonistes ou modulateurs allostériques positifs du mAChR M4 ; des antagonistes ou modulateurs allostériques négatifs ou modulateurs allostériques positifs du mGluR2 ; des antagonistes de 5-HT6 ; des antagonistes du récepteur H3 d'histamine ; des inhibiteurs de PDE4 ; des inhibiteurs de PDE9 ; des inhibiteurs de HDAC6 ; des antipsychotiques ; des inhibiteurs de LRRK2 ; des inhibiteurs de MAO-B ; et de la lévodopa ;

20 pour utilisation dans le traitement de déficiences cognitives associées à une maladie d'Alzheimer, une maladie de Parkinson ou une schizophrénie.

45. Combinaison pharmaceutique pour utilisation selon la revendication 44, dans laquelle le deuxième agent thérapeutique est un inhibiteur d'acétylcholinestérase choisi parmi : donépézil, rivastigmine et galantamine.

46. Combinaison pharmaceutique pour utilisation selon la revendication 44, dans laquelle le deuxième agent thérapeutique est la mémantine.

30