

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 55131 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/5365; C07D 519/00; C07D 498/04; A61P 25/28**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**

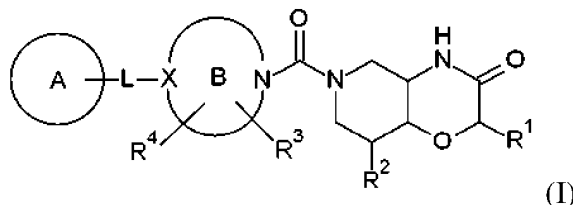
-
- (21) N° Dépôt : **55131**
- (22) Date de Dépôt : **20.11.2019**
- (30) Données de Priorité : **22.11.2018 EP 18207725**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/081870 20.11.2019**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **KUHN, Bernd ; GROEBKE ZBINDEN, Katrin ; O'HARA, Fionn ; KROLL, Carsten ; GREYER, Uwe ; ROMBACH, Didier ; RICHTER, Hans ; HORNSPERGER, Benoit ; LUTZ, Marius Daniel Rinaldo**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP19809026.8

-
- (54) Titre : **NOUVEAUX COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés hétérocycliques de formule générale (I), dans laquelle A, B, L, X, R1, R2, R3 et R4 sont tels que décrits dans la description, des compositions comprenant les composés, des procédés de fabrication desdits composés et des procédés d'utilisation de ceux-ci.

NOUVEAUX COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES

Revendications

1. Composé de formule (I)



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

(i) X représente C-R⁵ ;

L représente une liaison covalente, $-(CH_2)_n-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-SO_2-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-$, $-SO_2-NH-$, $-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, un carbonyle, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-CF_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_p-CF_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_p-$, $-SO_2-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-$, $-NH-C(O)-$ ou $-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-C(O)-$; et

A représente :

(i) un aryle en C₆₋₁₄ substitué par R⁷, R⁸ et R⁹ ; ou

(ii) un hétéroaryle à 5 à 14 chaînons substitué par R¹⁰, R¹¹ et R¹² ; ou

(ii) X représente N ;

L représente une liaison covalente, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-SO_2-$, un carbonyle, $-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-CF_2-CH_2-$, $-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(O)-$ ou $-N(\text{alkyle en } C_{1-6})-C(O)-$; et

A représente :

(i) un aryle en C₆₋₁₄ substitué par R⁷, R⁸ et R⁹ ; ou

(ii) un hétéroaryle à 5 à 14 chaînons substitué par R¹⁰, R¹¹ et R¹² ; ou

(iii) X représente N ;

L représente un alcoxy en C₁₋₆-carbonyle, un aryloxy en C₆₋₁₄-carbonyle ou un hétéroaryloxy à 5 à 14 chaînons-carbonyle ; et

A est absent ;

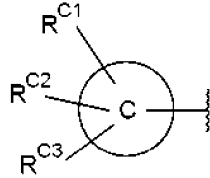
B représente un spirocycle bicyclique ;

R¹, R², R³, R⁴ et R⁵ représentent indépendamment un hydrogène, un halogène, un

hydroxy, un alkyle en C₁₋₆ ou un halogénoalkyle en C₁₋₆ ;

R⁶ représente un aryle en C₆₋₁₄ ou un hétéroaryle à 5 à 14 chaînons ;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ et R¹² représentent chacun à chaque occurrence indépendamment un hydrogène, un hydroxy, un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un halogène, un alcoxy en C₁₋₆, un halogénoalcoxy en C₁₋₆, SF₅, un alkyle en C₁₋₆–



sulfonyle, un cyano ou un groupe ;

C représente un hétéroaryle à 5 à 14 chaînons, un hétérocyclyle à 3 à 14 chaînons ou un cycloalkyle en C₃₋₁₀ ;

R^{C1}, R^{C2} et R^{C3} représentent chacun indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un oxo, un halogène, un hydroxy, un alcoxy en C₁₋₆ ou un halogénoalcoxy en C₁₋₆ ;

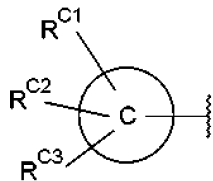
chaque occurrence de n représente indépendamment 0, 1, 2 ou 3 ; et

chaque occurrence de p représente indépendamment 1, 2 ou 3.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R¹, R², R³ et R⁴ représentent tous un hydrogène.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

R⁷ représente un hydrogène, un hydroxy, un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un halogène, un alcoxy en C₁₋₆, un halogénoalcoxy en C₁₋₆, SF₅ ou un groupe



; dans lequel

C représente un hétéroaryle à 5 à 14 chaînons ou un hétérocyclyle à 3 à 14 chaînons ;

R^{C1} représente un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆ ou un oxo ; et

R^{C2} et R^{C3} représentent tous deux un hydrogène ;

R⁸ représente un hydrogène, un alcoxy en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆ ou un halogène ;

R⁹ et R¹² représentent tous deux un hydrogène ;

R¹⁰ représente un halogène ou un halogénoalkyle en C₁₋₆ ; et

R¹¹ représente un hydrogène ou un halogénoalkyle en C₁₋₆.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

R⁷ représente un hydrogène, un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un halogène, un alcoxy en C₁₋₆, un halogénoalcoxy en C₁₋₆ ou SF₅ ;

R⁸ représente un hydrogène, un halogénoalkyle en C₁₋₆ ou un halogène ;

R⁹ et R¹² représentent tous deux un hydrogène ;

10 R¹⁰ représente un halogénoalkyle en C₁₋₆ ; et

R¹¹ représente un hydrogène ou un halogénoalkyle en C₁₋₆.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel

15 R⁷ représente un hydrogène, un fluor, un chlore, CF₃, un méthyle, un méthoxy, un trifluorométhoxy ou SF₅ ;

R⁸ représente un hydrogène, CF₃, un chlore ou un fluor ;

R⁹ et R¹² représentent tous deux un hydrogène ;

R¹⁰ représente CF₃ ; et

R¹¹ représente un hydrogène ou CF₃.

- 20 6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel A représente un phényle ou un pyridyle.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

25 X représente C-R⁵ ;

L représente une liaison covalente, -(CH₂)_n-N(alkyle en C₁₋₆)-, -(CH₂)_n-NH-, -(CH₂)_n-O-, -OCH₂-, -CH₂-, -SO₂-, -SO₂-N(alkyle en C₁₋₆)- ou -SO₂-NH- ;

n représente 0 ou 1 ; et

30 R⁵ représente un hydrogène ou un halogénoalkyle en C₁₋₆ ; ou

X représente N ;

L représente une liaison covalente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^6-$ ou $-\text{SO}_2-$; et

R^6 représente un aryle en C_{6-14} .

8. Composé de formule (I) selon la revendication 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

5 X représente C-R^5 ;

L représente une liaison covalente, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{SO}_2-$
N(alkyle en C_{1-6}) $-$; et

R^5 représente un hydrogène ; ou

X représente N ; et

10 L représente $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{SO}_2-$.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 8, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

X représente C-R^5 ;

L représente une liaison covalente, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{SO}_2-$
N(méthyle) $-$; et

15

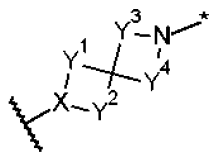
R^5 représente un hydrogène ; ou

X représente N ; et

L représente $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{SO}_2-$.

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel B représente un spirocycle bicyclique ayant la formule (II) :

20



(II)

dans lequel :

X est tel que défini ici ;

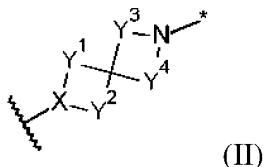
25 Y^1 , Y^2 , Y^3 et Y^4 représentent chacun indépendamment $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ ou $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$;

chaque occurrence de m représente indépendamment 1, 2 ou 3 ;

la ligne ondulée indique le point de liaison du spirocycle bicyclique B à L dans la
formule (I) ; et

l'astérisque indique le point de liaison du spirocycle bicyclique B au reste de la formule (I).

11. Composé de formule (I) selon la revendication 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel B représente un spirocycle bicyclique ayant la formule (II) :



dans lequel :

X est tel que défini ici ;

Y¹ représente $-(CH_2)_m-$ ou $-(CH_2)_mO-$, dans lequel m représente 1 ou 2 ;

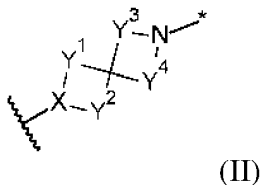
10 Y² représente $-CH_2-$ ou $-CH_2O-$;

Y³ et Y⁴ représentent chacun indépendamment $-(CH_2)_m-$, dans lequel m représente 1 ou 2 ;

la ligne ondulée indique le point de liaison du spirocycle bicyclique B à L dans la formule (I) ; et

15 l'astérisque indique le point de liaison du spirocycle bicyclique B au reste de la formule (I).

12. Composé de formule (I) selon la revendication 11, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel B représente un spirocycle bicyclique ayant la formule (II) :



dans lequel :

X est tel que défini ici ;

Y¹ représente $-CH_2-$;

Y² représente $-CH_2-$ ou $-CH_2O-$;

25 Y³ et Y⁴ représentent chacun indépendamment $-(CH_2)_m-$, dans lequel m représente 1 ou 2 ;

la ligne ondulée indique le point de liaison du spirocycle bicyclique B à L dans la

formule (I) ; et

l'astérisque indique le point de liaison du spirocycle bicyclique B au reste de la formule (I).

13. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel ledit composé de formule (I) est choisi dans le groupe constitué par :
- 5
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-chloro-4-(trifluorométhoxy)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phénoxy)-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 10
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-méthoxy-5-(trifluorométhyl)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 15
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-4-(trifluorométhoxy)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-chloro-4-fluorophénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(4-(trifluorométhyl)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 20
- la (4aR,8aS)-6-(6-(4-chloro-2-(trifluorométhyl)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2,4-difluorophénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 25
- la (4aR,8aS)-6-(6-(3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phénoxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 30
- la (4aR,8aS)-6-(2-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((2-chloro-4-fluorophényl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-

- carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(7-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 5
- la (4aR,8aS)-6-(2-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- le rac-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)benzènesulfonamide ;
- 10
- le rac-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)benzènesulfonamide ;
- la rac-(4aR,8aS)-6-(2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 15
- la rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluorophényl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undécane-9-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((4,5-bis(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((5,6-bis(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 20
- le 2-chloro-4-fluoro-N-méthyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)benzènesulfonamide ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 25
- la (4aR,8aS)-6-(6-((4-méthyl-3-(trifluorométhyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-((2-chloro-4-fluorophényl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 30
- le N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- le N-méthyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)benzènesulfonamide ;

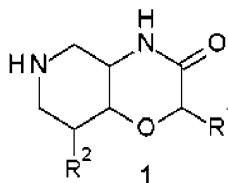
- le 2-chloro-4-fluoro-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)benzènesulfonamide ;
- le N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-3-yl)-3-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide ;
- 5 la (4aR,8aS)-6-(3-((2-chloro-4-fluorobenzyl)(méthyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-8-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(3-((2-chloro-4-fluorobenzyl)(méthyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-8-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 10 la (4aR,8aS)-6-(3-((2-chloro-4-fluorobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-8-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(3-((2-chloro-4-fluorobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-8-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 15 la (4aR,8aS)-6-(2-((4-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-chloro-4-fluorobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]décane-8-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-(phénylesulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 20 le rac-6-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazine-6-carbonyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-2-carboxylate de tert-butyle ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)phényl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 25 la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-6-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 30 la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-6-méthoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(4-(pentafluoro-1,6-sulfanéyl)phényl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;

- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2,4-difluorobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 5 la (4aR,8aS)-6-(6-(2-méthoxy-4-(trifluorométhyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((2-chloro-4-fluorophénoxy)méthyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 10 la (4aR,8aS)-6-(6-((2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl)oxy)-6-(trifluorométhyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 15 la (4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(trifluorométhyl)pyrrolidin-1-yl)phényl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 20 la (4aR,8aS)-6-(6-(2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(4-(trifluorométhyl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(3-(trifluorométhyl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 25 la (4aR,8aS)-6-(2-(4-(trifluorométhyl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-(3-(trifluorométhyl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 30 la (4aR,8aS)-6-(2-(4-isopropoxyphényl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(4-isopropoxyphényl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-(4-méthoxy-3-méthylphényl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;

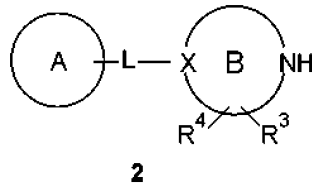
- la (4aR,8aS)-6-(2-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(2-(2-fluoropyridin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3.4]octane-6-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 5 la (4aR,8aS)-6-(6-(2,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 10 la (4aR,8aS)-6-(6-((2-chloro-4-fluorophényl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-((3-chloro-4-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- 15 la (4aR,8aS)-6-(6-((2,4-bis(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ;
- la (4aR,8aS)-6-(6-(2,6-difluorobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one ; et
- 20 la (4aR,8aS)-6-(6-(2-méthoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-one.

14. Procédé de fabrication des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, comprenant :

- 25 (a) la réaction d'une première amine de formule **1**, dans laquelle R¹ et R² sont tels que décrits dans l'une quelconque des revendications 1 à 13,



avec une seconde amine **2**, dans laquelle A, B, L, X, R³ et R⁴ sont tels que décrits dans l'une quelconque des revendications 1 à 13



en présence d'une base et d'un réactif de formation d'urée, pour former ledit composé de formule (I) ; et éventuellement

(b) la transformation dudit composé de formule (I) en un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5

15. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.

16. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 et un véhicule thérapeutiquement inerte.

10 17. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou composition pharmaceutique selon la revendication 16 pour une utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une neuro-inflammation, de maladies neurodégénératives, d'une douleur, d'un cancer et/ou de troubles mentaux chez un mammifère, en particulier pour une utilisation dans le traitement ou la prophylaxie

15 de la sclérose en plaques, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la sclérose latérale amyotrophique, de la lésion cérébrale traumatique, de la neurotoxicité, de l'accident vasculaire cérébral, de l'épilepsie, de l'anxiété, de la migraine, de la dépression, du carcinome hépatocellulaire, de la carcinogenèse du côlon, du cancer de l'ovaire, de la douleur neuropathique, de la neuropathie induite par la chimiothérapie,

20 de la douleur aiguë, de la douleur chronique et/ou de la spasticité associée à la douleur chez un mammifère.