

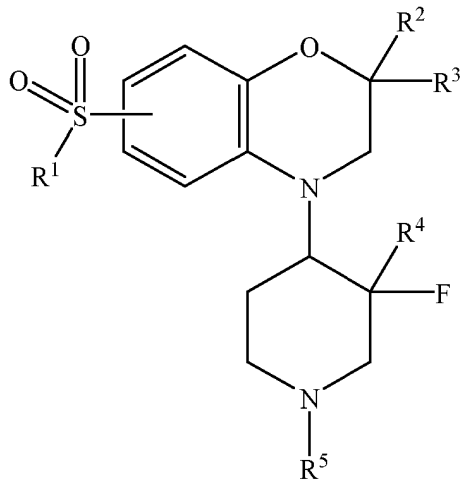
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50036 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4545; C07D 413/04; A61P 25/28**
- (43) Date de publication : **30.06.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **50036**
- (22) Date de Dépôt : **06.08.2018**
- (30) Données de Priorité : **07.08.2017 IN 201741028024**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2018/055894 06.08.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Suven Life Sciences Limited, Serene Chambers Road - 5 Avenue - 7 Banjara Hills Hyderabad, Telangana 500034 (IN)**
- (72) Inventeur(s) : **NIROGI, Ramakrishna ; SHINDE, Anil Karbhari ; MOHAMMED, Abdul Rasheed ; JASTI, Venkateswarlu ; BADANGE, Rajesh Kumar ; BOJJA, Kumar ; GOYAL, Vinod Kumar ; PANDEY, Santosh Kumar ; THENTU, Jagadeesh Babu**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18773832.3**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE FLUOROPIPÉRIDINE UTILISÉS EN TANT QU'ANTAGONISTES PURS DU RÉCEPTEUR 5-HT6**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de fluoropipéridine de formule (I), leurs stéréoisomères, leurs formes isotopiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables en tant qu'antagonistes du récepteur 5-HT6. La présente invention concerne particulièrement les procédés de préparation, la composition pharmaceutique, les combinaisons et l'utilisation des composés de fluoropipéridine, leurs stéréoisomères, leurs formes isotopiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Dans la formule (I), R1 représente phényle ou pyridyle; le phényle ou le pyridyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkyle en (C1-6) ou alkyle halo (C1-6); R2 représente hydrogène ou alkyle en (C1-6); R3 représente hydrogène ou alkyle en (C1-6); ou R2 et R3 peuvent se combiner ensemble pour former un cycloalkyle en (C3-6); R4 représente hydrogène, alkyle en (C1-6) ou alkyle halo (C1-6); R5 représente hydrogène,

alkyle en (C1-6), alkyle halo (C1-6) ou cycloalkyle $-(CH_2)_0-3-$ (C3-6). Les composés peuvent être utilisés dans le traitement d'un trouble cognitif induit par le récepteur 5-Hydroxytryptamine 6, ledit trouble cognitif étant choisi dans le groupe constitué par la démence dans la maladie d'Alzheimer, la démence dans la maladie de Parkinson, la démence dans la maladie de Huntington, la démence associée au syndrome de Down, la démence associée au syndrome de Tourette, la démence associée à la ménopause, la démence frontotemporale, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire, la démence en VIH, la démence dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la démence persistante induite par une substance, la démence dans la maladie de Pick, la démence dans la schizophrénie, la démence dans des conditions médicales générales et la démence sénile.

Revendications :

1. Composé de fluoropipéridine de formule (I),



(I)

dans lequel :

R¹ représente le phényle ou le pyridyle ; dans lequel le phényle ou le pyridyle est facultativement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un halogène, un alkyle en (C₁ à 6) ou un halo-alkyle en (C₁ à 6) ;

R² représente un hydrogène ou un alkyle en (C₁ à 6) ;

R³ représente un hydrogène ou un alkyle en (C₁ à 6) ; ou R² et R³ peuvent se combiner ensemble pour former un cycloalkyle en (C₃ à 6) ;

R⁴ représente un hydrogène, un alkyle en (C₁ à 6) ou un haloalkyle en (C₁ à 6) ;

R⁵ représente un hydrogène, un alkyle en (C₁ à 6), un haloalkyle en (C₁ à 6) ou -(CH₂)_{0 à 3}-cycloalkyle en (C₃ à 6) ; ou un stéréoisomère ou une forme isotopique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le composé est choisi parmi le groupe constitué par :

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ;

7-(3-fluorophénylsulfonyl)-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ;

4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-7-(pyridine-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ;

4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-7-(pyridine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoro-3-méthylpipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ;

6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ; et

7-phénylsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)pipéridin-4-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ;

ou un stéréoisomère ou une forme isotopique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le composé est choisi parmi le groupe constitué par :

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

7-(3-fluorophénylsulfonyl)-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

Racémique-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-7-(pyridine-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

Racémique-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-7-(pyridine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoro-3-méthylpipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate (premier isomère à éluer) ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoro-3-méthylpipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate (deuxième isomère à éluer) ;

Racémique-6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine ; et

7-phénylsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)pipéridin-4-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine.

4. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le composé est choisi parmi le groupe constitué par :

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre de résonance magnétique nucléaire d'hydrogène (¹H-NMR) : ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm : 1,81 - 1,84 (m, 1H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 3,10 - 3,16 (m, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 3H), 4,09 - 4,18 (m, 2H), 4,32 - 4,38 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (d, J = 47,8 Hz, 1H), 7,04 - 7,06 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 7,17 - 7,18 (d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,88 - 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,73 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H) ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,87 - 1,90 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 3,04 - 3,10 (m, 2H), 3,37 - 3,39 (m, 3H), 3,63 - 3,66 (m, 1H), 4,14 - 4,18 (m, 2H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 5,00 - 5,15 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,15 - 7,16 (d, $J = 1,69$ Hz, 1H), 7,34 - 7,36 (dd, $J = 1,27, 8,7$ Hz, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, $J = 7,38$ Hz, 2H), 8,56 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H) ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,89 - 1,90 (m, 1H), 1,99 - 2,02 (m, 1H), 3,07 - 3,16 (m, 2H), 3,39 - 3,40 (m, 3H), 3,64 - 3,66 (m, 1H), 4,13 - 4,19 (m, 2H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 5,13 - 5,15 (m, 1H), 7,09 - 7,11 (d, $J = 8,91$ Hz, 1H), 7,15 - 7,16 (d, $J = 2,61$ Hz, 1H), 7,34 - 7,36 (dd, $J = 1,76, 8,75$ Hz, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,53 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H) ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,81 - 1,84 (m, 1H), 2,27 - 2,34 (m, 1H), 3,12 - 3,15 (m, 1H), 3,37 - 3,52 (m, 5H), 4,10 - 4,16 (m, 2H), 4,31 - 4,37 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (d, $J = 47,8$ Hz, 1H), 7,05 - 7,07 (d, $J = 8,86$ Hz, 1H), 7,17 - 7,17 (d, $J = 1,99$ Hz, 1H), 7,33 - 7,35 (dd, $J = 1,87, 8,66$ Hz, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, $J = 7,38$ Hz, 2H), 8,68 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H) ;

7-(3-fluorophénylsulfonyl)-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,90 - 2,01 (m, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 2H), 3,64 - 3,67 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 2H), 4,45 - 4,49 (m, 1H), 4,94 - 5,13 (m, 1H), 7,08 - 7,10 (d, $J = 8,90$ Hz, 1H), 7,20 - 7,21 (d, $J = 2,09$ Hz, 1H), 7,37 - 7,40 (dd, $J = 2,04, 8,75$ Hz, 1H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 9,09 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H) ;

7-(3-fluorophénylsulfonyl)-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,90 - 2,01 (m, 2H), 3,06 - 3,15 (m, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 2H), 3,64 - 3,67 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 2H), 4,45 - 4,50 (m, 1H), 4,94 - 5,10 (m, 1H), 7,08 - 7,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,20 - 7,21 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,37 - 7,40 (dd, $J = 2,02, 8,74$ Hz, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 9,09 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H) ;

7-(3-fluorophénylsulfonyl)-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine

chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$:

NMR : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,81 - 1,84 (m, 1H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 3,12 - 3,15 (m, 1H), 3,31 - 3,36 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 3H), 4,11 - 4,17 (m, 2H), 4,29 - 4,40 (m, 1H), 5,50 - 5,17 (d, $J = 47,68$ Hz, 1H), 7,02 - 7,04 (d, $J = 8,87$ Hz, 1H), 7,22 - 7,22 (d, $J = 1,69$ Hz, 1H), 7,37 - 7,39 (dd, $J = 1,52, 8,68$ Hz, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 8,45 - 8,68 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H) ;

7-(3-fluorophénylsulfonyl)-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm : 1,81 - 1,84 (m, 1H), 2,25 - 2,31 (m, 1H), 3,11 - 3,13 (m, 1H), 3,32 - 3,36 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 3H), 4,13 - 4,14 (m, 2H), 4,28 - 4,40 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (d, $J = 47,71$ Hz, 1H), 7,01 - 7,03 (d, $J = 8,74$ Hz, 1H), 7,22 - 7,22 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,37 - 7,39 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 8,66 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H) ;

Racémique-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-7-(pyridine-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

Racémique-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-7-(pyridine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoro-3-méthylpipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate (premier isomère à éluer) ;

7-phénylsulfonyl-4-(3-fluoro-3-méthylpipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate (deuxième isomère à éluer) ;

Racémique-6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine chlorhydrate ;

6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine avec un temps de rétention (TR) de 5,2 min dans un procédé de séparation par chromatographie sur colonne chirale : identifiant de colonne : 250 x 4,6 mm, 5 μm ; phase mobile : 0,1 % de diéthylamine dans du méthanol ; débit : 1 mL/min ; temp. : 25 °C ;

6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine avec un temps de rétention (TR) de 5,9 min dans un procédé de séparation par chromatographie sur colonne chirale : identifiant de colonne : 250 x 4,6 mm, 5 μm ; phase mobile : 0,1 % de diéthylamine dans du méthanol ; débit : 1 mL/min ; temp. : 25 °C ;

6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine avec un temps de rétention (TR) de 8,1 min dans un procédé de séparation par chromatographie sur colonne chirale : identifiant de colonne : 250 x 4,6 mm, 5 μm ; phase mobile : 0,1 % de diéthylamine dans du méthanol ; débit : 1 mL/min ; temp. : 25 °C ;

6-phénylsulfonyl-4-(3-fluoropipéridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine avec un

temps de rétention (TR) de 15,1 min dans un procédé de séparation par chromatographie sur colonne chirale : identifiant de colonne : 250 x 4,6 mm, 5 µm ; phase mobile : 0,1 % de diéthylamine dans du méthanol ; débit : 1 mL/min ; temp. : 25 °C ;

7-phénylsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)pipéridin-4-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre ¹H-NMR : ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm : 1,26 - 1,32 (d, J = 22,3 Hz, 3H), 1,76 - 1,79 (m, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 1H), 3,05 - 3,10 (m, 1H), 3,32 - 3,49 (m, 5H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 4,29 - 4,39 (m, 1H), 7,12 - 7,15 (, 2H), 7,31 - 7,33 (dd, J = 1,53, 8,67 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,87 - 7,89 (d, J = 7,44 Hz, 2H), 8,66 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H) ; et

7-phénylsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)pipéridin-4-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine avec la caractéristique de signaux spectroscopiques suivante dans un spectre ¹H-NMR : ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm : 1,62 - 1,68 (m, 1H), 2,40 - 2,44 (m, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 2H), 3,16 - 3,18 (m, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 3,45 - 3,48 (m, 2H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,64 - 3,69 (m, 1H), 4,14 - 4,17 (m, 2H), 4,53 - 4,57 (m, 1H), 4,65 - 4,69 (m, 1H), 4,82 - 4,94 (d, J = 49,35 Hz, 1H), 6,56 - 6,58 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,29 - 7,30 (m, 1H), 7,11- 7,52 (m, 4H), 7,89 - 7,91 (d, J = 7,27 Hz, 2H) ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composition pharmaceutique comprenant le composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et des excipients pharmaceutiquement acceptables.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, destinée à être utilisée dans le traitement d'un trouble cognitif régulé par le récepteur 5-hydroxytryptamine 6, dans lequel ledit trouble cognitif est choisi parmi le groupe constitué par la démence de la maladie d'Alzheimer, la démence de la maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Huntington, la démence associée au syndrome de Down, la démence associée au syndrome de Gilles de la Tourette, la démence associée à la post-ménopause, la démence frontotemporale, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire, la démence du VIH, la démence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la démence persistance induite par une substance, la démence de la maladie de Pick, la démence de la schizophrénie, la démence dans des conditions médicales générales et la démence sénile.

7. Composé de formule (I) ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, destiné à être utilisé dans le traitement de troubles cognitifs choisis parmi le groupe constitué par la démence de la maladie d'Alzheimer, la démence de la maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Huntington, la démence associée au syndrome

de Down, la démence associée au syndrome de Gilles de la Tourette, la démence associée à la post-ménopause, la démence frontotemporale, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire, la démence du VIH, la démence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la démence persistante induite par une substance, la démence de la maladie de Pick, la démence de la schizophrénie, la démence dans des conditions médicales générales et la démence sénile.

8. Utilisation du composé de formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de troubles cognitifs choisis parmi le groupe constitué par la démence de la maladie d'Alzheimer, la démence de la maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Huntington, la démence associée au syndrome de Down, la démence associée au syndrome de Gilles de la Tourette, la démence associée à la post-ménopause, la démence frontotemporale, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire, la démence du VIH, la démence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la démence persistante induite par une substance, la démence de la maladie de Pick, la démence de la schizophrénie, la démence dans des conditions médicales générales et la démence sénile.

9. Composé de formule (I) ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, destiné à être utilisé dans l'antagonisme du récepteur 5-hydroxytryptamine 6.

10. Combinaison comprenant le composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, destinée à être utilisée dans le traitement de troubles cognitifs.

11. Combinaison comprenant le composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un antagoniste des récepteurs NMDA, destinée à être utilisée dans le traitement de troubles cognitifs.

12. Combinaison destinée à être utilisée selon la revendication 10 et la revendication 11, dans laquelle l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est choisi parmi la galantamine, la rivastigmine, le donépézil, et la tacrine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

13. Combinaison destinée à être utilisée selon la revendication 11, dans laquelle l'antagoniste

des récepteurs NMDA est choisi parmi la mémantine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

14. Combinaison destinée à être utilisée selon la revendication 10 et la revendication 11, dans laquelle le trouble cognitif est choisi parmi le groupe constitué par la démence de la maladie d'Alzheimer, la démence de la maladie de Parkinson, la démence de la maladie de Huntington, la démence associée au syndrome de Down, la démence associée au syndrome de Gilles de la Tourette, la démence associée à la post-ménopause, la démence frontotemporale, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire, la démence du VIH, la démence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la démence persistance induite par une substance, la démence de la maladie de Pick, la démence de la schizophrénie, la démence dans des conditions médicales générales et la démence sénile.