



(12) FASCICULE DE BREVET

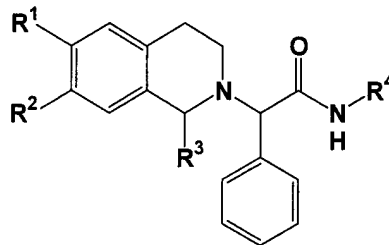
- (11) N° de publication : **MA 31800 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/472; A61K 31/4725; A61P 25/00; A61P 25/22; A61P 43/00**
- (43) Date de publication : **01.10.2010**

-
- (21) N° Dépôt : **32806**
- (22) Date de Dépôt : **30.04.2010**
- (30) Données de Priorité : **10.10.2007 IB PCT/IB2007/054130**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2008/054138 09.10.2008**
- (71) Demandeur(s) : **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, Gewerbestrasse 16 CH-4123 Allschwil (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **JENCK, François**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE TÉTRAHYDROQUINOLÉINE POUR TRAITER DES TROUBLES DE STRESS POST-TRAUMATIQUE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION DE DÉRIVÉS DE TÉTRAHYDROQUINOLÉINE REPRÉSENTÉS PAR LA FORMULE (I), R1 ET R2 REPRÉSENTANT CHACUN INDÉPENDAMMENT UN GROUPE ALCOXY EN C1-C4, R3 REPRÉSENTANT UN GROUPE ARYLALKYLE EN C1-C4 OU HÉTÉROARYLALKYLE EN C1-C4, ET R4 REPRÉSENTANT UN ATOME D'HYDROGÈNE OU UN GROUPE ALKYLE EN C1-C4, OU DE SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES DE CES DÉRIVÉS, POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT DESTINÉ À PRÉVENIR OU TRAITER DES TROUBLES DE STRESS POST-TRAUMATIQUE.

RÉSUMÉ

L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés de tétrahydroquinolines de formule I



I

où

R¹ et R² représentent indépendamment un alkoxy en (C₁-C₄),

5 R³ représente un aryl-alkyle en (C₁-C₄) ou un hétéroaryl-alkyle en (C₁-C₄) et

R⁴ représente un hydrogène ou un alkyle en (C₁-C₄)

ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, dans la préparation d'un médicament indiqué dans la prévention ou le traitement d'un état de stress post-traumatique.

(TREIZE PAGES)

**ACTELION
PHARMACEUTICALS LTD
P. P. SABA & CO., Casablanca**

01 OCT 2011

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de tétrahydroquinolines dans la préparation d'un médicament indiqué dans la prévention ou le traitement d'états de stress post-traumatique, ainsi que lesdits dérivés de tétrahydroquinolines pour la prévention ou le traitement d'un état de stress post-traumatique.

L'anxiété humaine correspond à une série de formes complexes et inter-reliées de réactions émotionnelles anormales à des conditions ambiantes particulières. L'anxiété humaine a été subdivisée en cinq sous-types de troubles anxieux sur la base de différences en termes d'expression clinique et de substrat neurobiologique ; ces sous-types comprennent les suivants : troubles anxieux généralisés (TAG), troubles anxieux paniques (TAP), troubles anxieux phobiques (TAPH), troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et états de stress post-traumatiques (désignés ci-après par l'abréviation ÉSPT).

Les antagonistes des récepteurs aux orexines sont une nouvelle classe de médicaments agissant sur le système nerveux ou psychotropes qui atténuent la capacité de réaction mentale et favorisent le sommeil. Dans les modèles animaux comme chez l'homme, leur mode d'action fait intervenir un blocage des récepteurs aux orexines dans le cerveau et une modulation des systèmes mis en jeu dans le sommeil et l'éveil. Des antagonistes des récepteurs aux orexines sont à l'heure actuelle en cours de développement en vue d'une utilisation dans le traitement des troubles du sommeil et des insomnies.

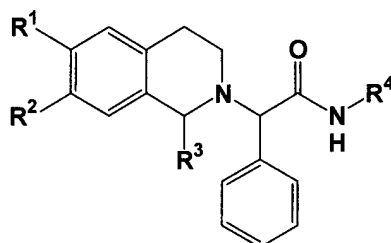
Les brevets WO 01/68609 et WO 2005/118548 indiquent que certains dérivés de tétrahydroquinolines, y compris les composés de formule I décrits ci-dessous, sont des antagonistes des récepteurs aux orexines et peuvent être utilisés dans le traitement de l'anxiété en général. Toutefois, le brevet US 2007/0160538 A1 concerne l'utilisation d'antagonistes des récepteurs aux orexines (y compris des composés de formule I mentionnés ci-dessous) dans le traitement de divers types d'anxiété, mais exclut spécifiquement les formes d'anxiété liées à un stress (et notamment les ÉSPT).

On a maintenant étonnamment établi qu'en dépit des enseignements du brevet US 2007/0160538 A1, les antagonistes des récepteurs aux orexines de formule I ci-dessous

peuvent être utilisés dans la préparation d'un médicament, et sont appropriés, pour la prévention ou le traitement des ÉSPT.

Divers modes de réalisation de l'invention sont présentés ci-après :

i) Conformément à cette invention, les composés de formule I



I

5 où

R¹ et R² représentent indépendamment un alkoxy en (C₁-C₄),

R³ représente un aryl-alkyle en (C₁-C₄) ou un hétéroaryl-alkyle en (C₁-C₄) et

R⁴ représente un hydrogène ou un alkyle en (C₁-C₄)

10 ou les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule I, peuvent être utilisés dans la préparation d'un médicament, et ils sont appropriés dans la prévention ou le traitement d'un ÉSPT.

Les définitions fournies aux sections suivantes pour diverses fractions chimiques des composés selon l'invention sont conçues pour être uniformément applicables dans l'ensemble de la spécification et des revendications, à moins qu'une définition autrement
15 exposée de façon explicite n'élargisse ou ne resserre leur signification :

❖ Le terme « alkyle », utilisé seul ou en combinaison, fait référence à un groupement alkyle saturé à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de un à quatre atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements alkyles comprennent les suivants : méthyle, éthyle, propyle, *iso*-propyle, *n*-butyle, *iso*-butyle, *sec*-butyle et
20 *tert*-butyle. Le terme « alkyle en (C_x-C_y) » (où x et y représentent des nombres entiers différents) fait référence à un groupement alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de x à y atomes de carbone.

- ❖ Le terme « alkoxy », utilisé seul ou en combinaison, fait référence à un groupement alkoxy saturé à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de un à quatre atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements alkoxy comprennent les suivants : méthoxy, éthoxy, propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy et *tert*-butoxy. Le terme « alkoxy en (C_x-C_y) » (où x et y représentent des nombres entiers différents) fait référence à un groupement alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de x à y atomes de carbone.
- ❖ Le terme « halogène » fait référence au fluor, au chlore, au brome ou à l'iode, et préférablement au fluor ou au chlore.
- ❖ Le terme « aryle » fait référence à un groupement phényle qui peut être substitué de une à trois fois par des substituants qui sont chacun indépendamment sélectionnés dans le groupe consistant en un halogène, alkyle, alkoxy, trifluorométhyle et trifluorométhoxy. Les exemples représentatifs de groupements aryles comprennent, entre autres, les suivants : phényle, 4-trifluorométhyl-phényle, 2-fluoro-phényle, 3-fluoro-phényle, 4-fluoro-phényle, 2-chloro-phényle, 3-chloro-phényle, 4-chloro-phényle, 2-méthyl-phényle, 3-méthyl-phényle, 4-méthyl-phényle, 2-méthoxy-phényle, 3-méthoxy-phényle et 4-méthoxy-phényle.
- ❖ Le terme aryl-alkyle en (C_x-C_y) (où x et y représentent des nombres entiers différents) fait référence à un groupement alkyle en (C_x-C_y) tel que défini ci-dessus dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement aryle tel que défini ci-dessus. Les exemples représentatifs de groupements aryl-alkyle en (C₁-C₄) comprennent, entre autres, les suivants : benzyle, 2-phényl-éthyle et 2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyle.
- ❖ Le terme « hétéroaryle », utilisé seul ou en combinaison, fait référence à un noyau aromatique monocyclique ou bicyclique à 5 à 10 chaînons contenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes identiques ou différents sélectionnés parmi l'oxygène, l'azote et le soufre. Un groupement hétéroaryle peut être non substitué ou substitué jusqu'à trois fois par des substituants indépendamment sélectionnés parmi un halogène, alkyle en (C₁-C₄), alkoxy en (C₁-C₄), trifluorométhyle ou trifluorométhoxy. Les exemples de tels groupements hétéroaryles comprennent les suivants : pyridyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, thiényl, thiazolyle, isothiazolyle, furyl, imidazolyle, pyrazolyle, pyrrolyl, indazolyle, indolyle, isoindolyle, benzimidazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, quinoxalinyle,

phtalazinyle, cinnolinyle, isobenzofuranyle. Un groupement hétéroaryle préféré est un groupement pyridyle, qui peut être non substitué ou substitué une fois par un méthyle, éthyle ou méthoxy.

❖ Le terme hétéroaryl-alkyle en (C_x-C_y) (où x et y représentent des nombres entiers différents) fait référence à un groupement alkyle en (C_x-C_y) tel que défini ci-dessus dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement hétéroaryle tel que défini ci-dessus. Les exemples représentatifs de groupements hétéroaryl-alkyle en (C_1-C_4) comprennent, entre autres, les suivants : 2-(pyridin-3-yl)-éthyle en option substitué une fois sur le noyau pyridine par un méthyle, méthoxy, chlore ou trifluorométhyle.

❖ Le terme « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence à des sels d'addition d'acides et/ou de bases inorganiques ou organiques non toxiques. Un renvoi est fait à « *Salt selection for basic drugs* », *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

ii) Conformément à un mode de réalisation préféré de cette invention, les composés de formule I tel que définis au mode de réalisation i) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que R^1 représente un groupement méthoxy ou éthoxy (et préférablement un groupement méthoxy).

iii) Conformément à un autre mode de réalisation préféré de cette invention, les composés de formule I tel que définis au mode de réalisation i) ou ii) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que R^2 représente un groupement méthoxy ou éthoxy (et préférablement un groupement méthoxy).

iv) Conformément à une variante de l'invention, les composés de formule I tel que définis au mode de réalisation i), ii) ou iii) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que R^3 représente un groupement aryl-alkyle en (C_1-C_4).

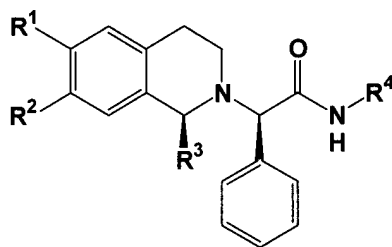
v) Conformément à une sous-variante du mode de réalisation variant iv) ci-dessus, les composés de formule I tel que définis au mode de réalisation iv) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que R^3 représente un groupement 4-trifluorométhyl-phényl-méthyle, 2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyle ou 3-(4-trifluorométhyl-phényl)-propyle [et en particulier un groupement 2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyle].

vi) Conformément à une autre variante de l'invention, les composés de formule I tel que définis au mode de réalisation i), ii) ou iii) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que R^3 représente un groupement hétéroaryl-alkyle en (C_1-C_4).

vii) Conformément à une sous-variante du mode de réalisation variant vi) ci-dessus, les composés de formule I tel que définis au mode de réalisation vi) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels R^3 représente un groupement (4-trifluorométhyl-3-pyridyl)-méthyle, 2-(4-trifluorométhyl-3-pyridyl)-éthyle ou 3-(4-trifluorométhyl-3-pyridyl)-propyle [et en particulier un groupement 2-(4-trifluorométhyl-3-pyridyl)-éthyle].

viii) Conformément à un mode de réalisation préféré additionnel de cette invention, les composés de formule I tels que définis à l'un des modes de réalisation i) à vii) ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont préférablement tels que R^4 représente un groupement alkyle en (C_1-C_4) [plus préférablement un groupement alkyle en (C_1-C_3), notamment un méthyle ou éthyle, et en particulier un méthyle].

ix) En règle générale, les composés de formule I selon l'un quelconque des modes de réalisation i) à viii) qui sont utilisés ou appropriés pour la prévention ou le traitement d'ÉSPT, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont tels que l'atome de carbone portant le groupement phényle est en configuration (*R*) et l'atome de carbone portant le radical R^3 en configuration (*S*). En d'autres termes, les composés de formule I ont la configuration Ia illustrée ci-dessous :



Ia

x) Conformément à une variante particulièrement préférée des modes de réalisation i) à vi) et viii) ou ix), le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable utilisé ou approprié pour la prévention ou le traitement des ÉSPT est la 2-{6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

xi) Conformément à un mode de réalisation secondaire préféré du mode de réalisation x), le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable utilisé ou approprié pour la prévention ou le traitement des ÉSPT est la (*R*)-2-{{(*S*)-6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}}-*N*-méthyl-2-phényl-
5 acétamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables [et en particulier l'hydrochlorure de (*R*)-2-{{(*S*)-6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide].

xii) Un autre mode de réalisation de cette invention se rapporte à une méthode de traitement d'un patient en ÉSPT, la dite méthode comprenant l'administration d'un
10 composé de formule I tel que défini au mode de réalisation i) ci-dessus ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à une quantité suffisante pour traiter ledit ÉSPT.

xiii) Un autre encore mode de réalisation de cette invention se rapporte à une méthode d'atténuation des symptômes chez un patient en ÉSPT, la dite méthode comprenant
15 l'administration d'un composé de formule I tel que défini au mode de réalisation i) ci-dessus ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à une quantité suffisante pour atténuer les symptômes d'ÉSPT chez ledit patient.

xiv) Un autre encore mode de réalisation de cette invention se rapporte à une méthode de prévention d'un ÉSPT chez un patient susceptible d'en être affecté, la dite méthode
20 comprenant l'administration d'un composé de formule I tel que défini au mode de réalisation i) ci-dessus ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à une quantité suffisante pour prévenir le développement d'un ÉSPT chez ledit patient.

xv) Un autre encore mode de réalisation de cette invention se rapporte à une méthode d'atténuation des symptômes d'ÉSPT chez un patient susceptible d'en être affecté (c'est-à-dire chez un patient qui a été exposé à un stress traumatique), la dite méthode comprenant
25 l'administration d'un composé de formule I tel que défini au mode de réalisation i) ci-dessus ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à une quantité suffisante pour atténuer les symptômes d'ÉSPT chez ledit patient.

En ce qui concerne les méthodes correspondant aux modes de réalisation xii) à xv) ci-dessus, les préférences mentionnées en relation avec les composés de formule I et leurs
30

sels pharmaceutiquement acceptables aux modes de réalisation i) à xi) ci-dessus sont applicables *mutatis mutandis* aux dites méthodes.

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des méthodes connues de l'homme du métier (voir par ex. WO 01/68609 et
5 WO 2005/118548).

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme médicaments dans la prévention des ÉSPT, par ex. sous la forme de compositions pharmaceutiques à administration entérale ou parentérale.

La production des compositions pharmaceutiques peut être effectuée d'une manière avec
10 laquelle l'homme du métier sera familier [voir par exemple Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^e Édition (2005), Partie 5, « *Pharmaceutical Manufacturing* » (publié par Lippincott Williams & Wilkins)] en associant les composés de formule I décrits ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en combinaison avec
15 avec des véhicules appropriés solides ou liquides thérapeutiquement compatibles non toxiques et inertes et, si souhaité, des adjuvants pharmaceutiques classiques.

La dose d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de la présente invention à utiliser dans le traitement d'un ÉSPT dépendra de la méthode d'administration, de l'âge et du poids corporel du sujet à traiter et de son état, et la décision reviendra en définitive au
20 médecin responsable de la prise en charge. À titre indicatif, la quantité d'un composé de formule I qu'il est envisagé d'administrer au patient pour atténuer ou éliminer les symptômes associés à un ÉSPT, que ce soit à titre préventif ou curatif, est comprise entre 1 mg et 1 000 mg par jour (c.-à-d. entre 0,015 et 15 mg/kg de poids corporel par jour), en particulier entre 5 mg et 500 mg par jour (c.-à-d. entre 0,075 et 7,5 mg/kg par jour) et plus
25 particulièrement entre 10 mg et 200 mg par jour (c.-à-d. entre 0,15 et 3 mg/kg par jour).

Les modes de réalisation particuliers de l'invention décrits à l'Exemple suivant sont présentés dans le but d'illustrer l'invention d'une manière plus détaillée, mais ils ne sont aucunement limitatifs de la portée de l'invention.

Propriétés pharmacologiques des composés de l'invention

Effet d'un composé de formule I sur la réaction de sursaut déclenchée par la peur chez le rat

Méthodes expérimentales :

- 5 Les composés de formule I peuvent être administrés chez l'animal pour évaluer leurs effets sur la réactivité émotionnelle. Une diminution de cette réactivité par rapport à ce qui est observé en l'absence des agents testés indique que le composé administré réduit la peur et l'anxiété. Tel qu'utilisé ici, un « mammifère témoin » peut être un animal non traité (c.-à-d. un animal qui ne reçoit aucun agent ou qui est traité par une combinaison différente de celle évaluée) et/ou un mammifère témoin conditionné (c.-à-d. un mammifère qui affiche un comportement acquis par apprentissage).

Des signes de diminution de la réactivité émotionnelle à des stimuli sonores ont été mis en évidence dans un modèle animal de sursaut déclenché par la peur en réaction à un signal sonore. L'activité de type anxiolytique - telle qu'évaluée par une diminution de la réaction de sursaut à un signal sonore - a été observée une heure après le traitement par un composé de formule I par comparaison aux effets produits avec un placebo (le PEG400 servant de véhicule) et avec un traitement actif par le diazépam administré par voie orale. L'étude a été effectuée chez des rats de laboratoire de la souche Fischer F344, qui se caractérisent par un degré de réactivité émotionnelle particulier. En médecine humaine, une augmentation de la réaction de sursaut à un signal sonore a été décrite chez des patients en ÉSPT souffrant d'anxiété par comparaison à ce qui est observé chez des sujets sains [Réaction de sursaut exagérée à un signal sonore chez des anciens combattants de la guerre du Golfe en état de stress post-traumatique, *Am. J. Psychiatry* (1996), **153**(1), 64-68].

Dans l'expérience de déclenchement d'une réaction de sursaut à la peur chez le rat, un stimulus neutre, comme la lumière, est combiné de manière répétée à un stimulus d'aversion comme un léger choc électrique à la patte. Lorsqu'un animal est exposé à un stimulus sonore intense, des réactions de sursaut exagérées sont induites quand le stimulus déclenchant est précédé par la lumière (augmentation classique par comportement conditionné à la peur). Les benzodiazépines ont une activité anxiolytique et atténuent l'intensification de la réaction. La réaction de sursaut a été mesurée en utilisant des enceintes raccordées à un générateur de sons. Après une session d'acclimatation à 95 dB à l'obscurité, les animaux ont été exposés à 10 stimuli sonores de 90, 95 ou 105 dB (d'une durée de 50 ms) alternant de manière aléatoire en la présence ou en l'absence de lumière.

Pour chacun des types d'essai, la moyenne des amplitudes de la réaction de sursaut a été calculée pour chaque rat sur l'ensemble de la session.

Résultats :

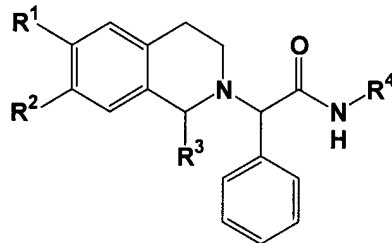
Les résultats ont été obtenus au test décrit ci-dessus chez quatre groupes de rats :

- 5 ❖ un premier groupe de 12 rats (« Témoins 1 » à la Figure 1) qui ont reçu le véhicule seulement,
 - ❖ un second groupe de 12 rats (« Composé A » à la Figure 1) qui ont reçu un traitement oral par l'hydrochlorure de (*R*)-2- $\{(S)$ -6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide à 107 mg/kg,
 - 10 ❖ un troisième groupe de 16 rats (« Témoins 2 » à la Figure 1) qui ont reçu le véhicule seulement, et
 - ❖ un quatrième groupe de 12 rats (« Diazépam » à la Figure 1) qui ont reçu un traitement oral par le diazépam à 3 mg/kg,
- sont résumés à la Figure 1.

- 15 Comme le montre cette Figure, un traitement oral par l'hydrochlorure de (*R*)-2- $\{(S)$ -6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide (composé A, à comparer aux « Témoins 1 ») comme un traitement oral par le diazépam (à comparer aux « Témoins 2 ») ont produit une réduction significative de l'amplitude de la réaction de sursaut chez le rat Fischer F344.

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule I



I

où

R¹ et R² représentent indépendamment un alkoxy en (C₁-C₄),

R³ représente un aryl-alkyle en (C₁-C₄) ou un hétéroaryl-alkyle en (C₁-C₄) et

5 R⁴ représente un hydrogène ou un alkyle en (C₁-C₄)

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable du dit composé de formule I dans la préparation d'un médicament indiqué dans la prévention ou le traitement d'un état de stress post-traumatique.

2. Utilisation selon la revendication 1, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R¹ représente un groupement méthoxy ou éthoxy.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R² représente un groupement méthoxy ou éthoxy.

15 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R³ représente un groupement aryl-alkyle en (C₁-C₄).

5. Utilisation selon la revendication 4, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R³ représente un groupement 2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyle.

20

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R³ représente un groupement hétéroaryl-alkyle en (C₁-C₄).
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R⁴ représente un groupement alkyle en (C₁-C₄).
8. Utilisation selon la revendication 7, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est tel que R⁴ représente un groupement méthyle.
9. Utilisation selon la revendication 1, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est la 2-{6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
10. Utilisation selon la revendication 9, où le composé de formule I ou son sel pharmaceutiquement acceptable est la (*R*)-2-{{(*S*)-6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
11. Utilisation selon la revendication 10, où l'hydrochlorure de (*R*)-2-{{(*S*)-6,7-diméthoxy-1-[2-(4-trifluorométhyl-phényl)-éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl}-*N*-méthyl-2-phényl-acétamide est utilisé.
12. Composé de formule I tel que décrit à l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la prévention ou le traitement d'un état de stress post-traumatique.

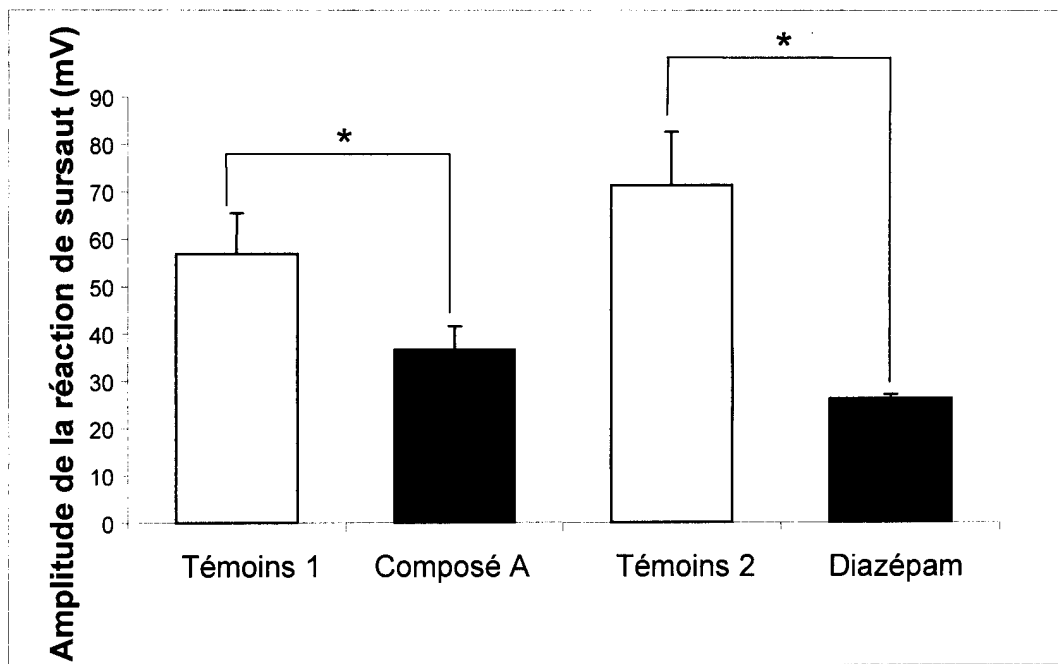


Figure 1

1