

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.10.16**

(30) Prioridade(s): **2006.10.16 EP 06122336**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.08.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.09.14**
185/2011

(73) Titular(es):

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
2-6-18, KITAHAMA, CHUO-KU, OSAKA-SHI,
OSAKA 541-8505 **JP**

(72) Inventor(es):

KOJI TESHIMA **JP**
ROBERTO CICCOCIOPPO **IT**
MAURIZIO MASSI **IT**

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **AGENTE PARA PROFILAXIA OU TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL E DA DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM AGENTE PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DO ABUSO E DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS, QUE CONTÉM UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) REPRESENTADO POR (R)-2-{3-[1-(ACENAFTEN-1-IL)PIPERIDIN-4-IL]- 2,3-DI-HIDRO-2-OXO-BENZIMIDAZOL-1-IL}-N-METILACETAMIDA OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL COMO UM INGREDIENTE ACTIVO.

DESCRIÇÃO

"AGENTE PARA PROFILAXIA OU TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL E DA DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um agente para a profilaxia ou tratamento de abuso e dependência de substâncias, que compreende um agonista do receptor ORL-1 como um ingrediente activo.

Técnica Anterior

Após a clonagem dos receptores δ , κ , μ , o receptor semelhante ao receptor 1 de opiáceos (ORL-1) foi clonado como o quarto membro da família dos receptores de opiáceos em 1994, (*FEBS Lett.* 347, 284-288, 1994; *FEBS Lett.* 341, 33-38, 1994). Apesar de o receptor ORL-1 ter cerca de 60% de homologia com outros receptores de opiáceos, é claramente diferente de outros receptores de opiáceos, porque o antagonista não selectivo dos receptores de opiáceos, naloxona, não se liga ao receptor ORL-1 (*FEBS Lett.* 341, 33-38, 1994). Enquanto que o receptor ORL-1 é expresso nos órgãos periféricos, tais como o intestino, baço e assim por diante, também é amplamente expresso no sistema nervoso central, especialmente no córtex, hipocampo, hipotálamo, amígdala e medula espinal (*Eur. J. Pharmacol.* 340, 1-15, 1997, *Pharmacol. Rev.* 53, 381-415, 2001).

Em 1995, o ligando endógeno do receptor ORL-1 foi identificado ao mesmo tempo por dois grupos de investigação diferentes na França e na Suíça, e designado como nociceptina (*Nature* 377, 532-535, 1995) e orfanina FQ (*Science* 270, 792-794, 1995), respectivamente. A nociceptina é um péptido de 17 aminoácidos e desempenha um papel importante no funcionamento do sistema nervoso central, tais como a aprendizagem, memória, ansiedade e stress (*Br. J. Pharmacol.* 129, 1261-1283, 2000).

O abuso e dependência de substâncias envolvem qualquer das seguintes classes de substâncias: álcool, anfetamina, metanfetamina, cannabis (incluindo marijuana e haxixe), cocaína, alucinogénios (incluindo LSD, mescalina, MDMA), nicotina, opiáceos (incluindo morfina, heroína, codeína, metadona), fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas (incluindo diazepam, triazolam), substâncias inaladas (incluindo tolueno, solvente de tintas).

Sabe-se que a nociceptina, um agonista endógeno do receptor ORL-1, é eficaz na dependência do álcool (Ciccocioppo *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl) 141, 220-224, 1999; Ciccocioppo *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl) 172, 170-178, 2004; Martin-Fardon *et al.*, *NeuroReport.* 11, 1939-1943, 2000), dependência de morfina ou cocaína (Sakoori *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl) 172, 129-136, 2004), dependência de metanfetamina (Zhao *et al.*, *NeuroReport.* 14, 2383-2385, 2003).

Além disso, a buprenorfina, um agonista parcial de receptores μ de opiáceos e ORL-1, tem sido utilizada em clínica para o tratamento da dependência de heroína em vários países incluindo os Estados Unidos da América, Austrália, Suécia e França (Kakko *et al.*, *Lancet* 361, 662-668, 2003; Ling *et al.*,

Addiction 93, 475-486, 1998). A buprenorfina também reduz a utilização de cocaína por doentes em ambulatório duplamente dependentes de opiáceos e dependentes de cocaína (Montoya et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 34-48, 2004; Schottenfeld et al., *Biol. Psychiatry* 34, 66-74, 1993). Mais recentemente, têm-se acumulado provas em apoio da sua eficácia para o tratamento do abuso e dependência do álcool (Ciccocioppo et al., *Biol. Psychiatry* 61, 4-12, 2007).

Portanto, espera-se que uma molécula pequena agonista do receptor ORL-1 seja eficaz na profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias. Contudo, o agonista do receptor ORL-1 sintetizado pela primeira vez, Ro64-6198, não conseguiu diminuir o consumo de álcool, em vez disso aumentando o consumo em doses elevadas (Economidou et al., *Peptides* 27, 3299-3306, 2006). Este efeito foi provavelmente induzido pela sua actividade agonista residual nos receptores μ de opiáceos.

O composto da presente invenção, mencionado adiante, nomeadamente (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida (o mesmo que 2-{3-[1-((1R)-acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida), é outro agonista que possui afinidade altamente selectiva para receptores ORL-1 (documento WO03/082333).

Teshima Koji et al.: "Nonphotic entrainment of the circadian body temperature rhythm by the selective ORL1 receptor agonist W-212393 in rats", *British JOURNAL OF PHARMACOLOGY*, vol. 146, n.º. 1, Setembro de 2005 (2005-09), páginas 33-40, descreve a acção do composto agonista do receptor ORL-1 ((R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-

1-il}-N-metilacetamida (W-212393)) no ritmo circadiano da temperatura corporal em ratos e semelhantes.

O documento WO 99/36421 divulga um composto 4-(2-ceto-1-benzimidazolidinil)piperidina e descreve que o composto é útil como agonista do receptor ORL-1.

O documento WO 2005/028466 divulga derivados de benzimidazolona e quinazolinona e descreve que os compostos são úteis como agonista do receptor ORL-1.

Divulgação da Invenção

A presente requerente avaliou a eficácia do agonista dos receptores ORL-1, (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida, no modelo do rato da dependência do álcool e verificaram que este composto inibe, significativamente, a ingestão de álcool do modelo do rato. Estudos adicionais resultaram na conclusão da presente invenção.

Assim, a presente invenção proporciona o seguinte:

1. (R)-2-{3-[1-(Acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização na profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias.

2. O composto de 1 acima referido, em que o abuso e dependência de substâncias é seleccionado do abuso e dependência de álcool, anfetamina, metanfetamina, cannabis, cocaína,

alucinogénios, nicotina, opiáceos, fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas ou substâncias inaladas.

3. O composto de 1 acima referido, em que o abuso e dependência de substâncias é o abuso e dependência de álcool.

4. O composto de 1 acima referido para utilização no melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool.

5. O composto de 1 acima referido para utilização no
(i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool; e
(ii) supressão da ingestão excessiva de álcool.

6. O composto de 1 acima referido para utilização no
(i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool;
(ii) supressão da ingestão excessiva de álcool; e
(iii) supressão da reinstalação induzida pelo stress.

7. Um agente compreendendo (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um agente activo para utilização na profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias.

8. O agente de 7 acima referido, em que o abuso e dependência de substâncias é seleccionado do abuso e da dependência de álcool, anfetamina, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinogénios, nicotina, opiáceos, fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas ou substâncias inaladas.

9. O agente de 7 acima referido, em que o abuso e dependência de substâncias é o abuso e dependência de álcool.

10. O agente de 7 acima referido para utilização no melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool.

11. O agente de 7 acima referido para utilização no
(i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool; e
(ii) supressão da ingestão de álcool excessiva.

12. O agente farmacêutico de 7 acima referido para utilização no
(i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool;
(ii) supressão da ingestão de álcool excessiva; e
(iii) supressão da reinstalação induzida pelo stress.

Breve Descrição dos Desenhos

A Fig. 1 mostra um protocolo de teste de abstinência de álcool.

A Fig. 2 mostra a acção do composto A nos sintomas de abstinência do álcool.

A Fig. 3 mostra um protocolo de teste de medição de consumo de etanol em ratos msP.

A Fig. 4 mostra a acção do composto A no consumo de etanol em ratos msP.

A Fig. 5 mostra um protocolo de teste de reinstalação induzida por ioimbina em ratos msP.

A Fig. 6 mostra a acção do composto A na reinstalação

induzida por ioimbina em ratos msP.

A Fig. 7 mostra um protocolo de teste da preferência de local condicionado em ratos msP.

A Fig. 8 mostra o efeito do composto A na preferência do local em ratos msP.

Efeito da Invenção

A presente invenção proporciona um agente eficaz na profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias. Mais particularmente, a presente invenção proporciona um agente farmacêutico útil para a profilaxia ou tratamento da ingestão excessiva de álcool, da dependência do álcool, bem como um agente farmacêutico útil para a profilaxia ou tratamento do abuso e da dependência de outras substâncias e da dependência de anfetamina, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinogénios, nicotina, opiáceos, fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas, substâncias inaladas.

Melhor Forma de Realizar a Invenção

A presente invenção é explicada em pormenor a seguir.

Na presente invenção, "abuso e dependência de substâncias" inclui o abuso e dependência do álcool, anfetamina, metanfetamina, cannabis (incluindo marijuana e haxixe), cocaína, alucinogénios (incluindo LSD, mescalina, MDMA), nicotina, opiáceos (incluindo morfina, heroína, codeína, metadona),

fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas (incluindo diazepam, triazolam), substâncias inaladas (incluindo tolueno, solvente de tintas).

O agente para a profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias da presente invenção (doravante, por vezes, referido como o agente farmacêutico da presente invenção) contém o composto mencionado acima ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente activo.

O composto de acordo com a presente invenção pode ser sintetizado de acordo com os métodos descritos no documento W003/082333.

Na presente descrição, a (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida é, por vezes, também, referida como Composto A. Como o sal farmaceuticamente aceitável, pode mencionar-se os sais de adição de ácidos com ácido inorgânicos e ácidos orgânicos.

O agente farmacêutico da presente invenção pode ser administrado por via oral ou não oral. A forma de dosagem inclui comprimido, cápsula, granulado, pó, injeção, comprimido oral, loção, linimento, pomada, supositório e semelhantes. Estas podem ser formuladas por técnicas geralmente utilizadas.

A quantidade do composto da invenção ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, um ingrediente activo nestas formulações, é de 0,1 a 100% em peso, com vantagem, 1 a 50% em peso. Além disso, a dose pode ser adequadamente determinada dependendo dos sintomas, idade, forma de dosagem e outros

semelhantes. Para a formulação oral, a dose é, geralmente, de 0,1 a 5000 mg, de um modo preferido, 1 a 1000 mg por dia e pode ser administrada numa dose única ou em doses divididas.

Exemplos

A acção farmacológica do agente farmacêutico da presente invenção é explicada por meio de Exemplos Experimentais.

Exemplo experimental 1:

Efeito sobre os sintomas da abstinência de álcool em ratos Wistar.

(Método experimental)

Neste estudo foram utilizados ratos Wistar machos. De acordo com o protocolo apresentado na Figura 1, os ratos receberam, por via oral, 12-15 g de etanol/kg de peso corporal em 24 horas no dia 1 ao dia 2 e 9-10 g de etanol/kg de peso corporal em 12 horas no dia 3 ao dia 5. O composto A foi administrado p.o. a doses de 0,3 e 1 mg/kg de peso corporal duas vezes 2 e 7 horas depois da última administração de etanol. Foram observados quatro tipos de sintomas de abstinência de álcool tais como vocalização, retracção do membro ventromediano, rigidez da cauda, tremores da cauda e foram classificados com as seguintes três escalas de avaliação: leve = 0, moderado = 1, grave = 2.

(Resultados)

Como ilustrado na Figura 2, 0,3 e 1 mg de Composto A/kg de peso corporal diminuiu de forma significativa e dependente da dose as classificações da retracção do membro ventromediano, rigidez da cauda e tremores da cauda, que foram observados 8 a 24 horas após a última administração de etanol.

Exemplo Experimental 2:

Efeito sobre a ingestão de álcool em ratos msP.

(Método experimental)

Neste estudo, foram utilizados ratos machos seleccionados geneticamente com preferência por álcool conhecidos como ratos *Marchigian Sardinian* com preferência por álcool (msP) (*Addiction Biol.* 11, 339-355, 2006). Tal como ilustrado na Figura 3, os ratos foram alojados em condições de claro-escuro inverso (luz desligada às 8 h 30 min, luz acesa às 20 h 30 min) e o consumo de etanol foi medido todos os dias em condições de escolha livre entre água e etanol a 10%. O composto A em doses de 0,3 e 1 mg/kg de peso corporal foi administrado por via oral duas vezes por dia durante 9 dias, 1 hora antes e 8 horas após o início do período de escuridão.

(Resultados)

Como mostrado na Figura 4, 0,3 e 1 mg de composto A/kg de peso corporal reduziu de forma significativa e dependente da dose o consumo de etanol em ratos msP. Este efeito foi duradouro e significativo durante 9 dias após a retirada do Composto A.

Exemplo Experimental 3:

Efeito sobre a reinstalação induzida por ioimbina do comportamento de procura de álcool em ratos msP.

(Método experimental)

Utilizou-se neste estudo ratos machos com preferência por álcool, seleccionados geneticamente, conhecidos como ratos msP (*Addiction Biol.* 11, 339-355, 2006). Como mostrado na Figura 5, os ratos foram treinados para auto-administrar etanol a 10% (p/v), em sessões diárias de 30 min, num plano de reforço de proporção fixa 1 (FR 1), em que cada resposta resultou na administração de 0,1 mL de fluido. Após a aquisição de uma linha de base estável da auto-administração de etanol a 10%, os ratos foram submetidos a sessões de extinção de 30 min durante 15 dias consecutivos. As sessões de extinção eram idênticas às de auto-administração de etanol a 10%, contudo, já não havia álcool disponível. Com início no dia 10 de extinção, os ratos foram divididos em três grupos com níveis basais semelhantes de resposta ao etanol a 10%. Durante seis dias consecutivos, 1 hora antes da sessão de auto-administração e 8 horas mais tarde, cada grupo de ratos recebeu por via oral veículo, 0,3 mg/kg de composto A ou 1,0 mg/kg de Composto A. Após as sessões de extinção, administrou-se aos ratos ioimbina (1,25 mg/kg, i.p.) 35 min antes das sessões de teste. O teste de reinstalação de 30 min foi conduzido em condições de extinção.

A ioimbina foi utilizada como factor de stress para este estudo, porque a ioimbina é conhecida por produzir stress e estados do tipo da ansiedade em humanos e não humanos (Bremner *et al.*, 1996; Charney *et al.* 1983; Holmberg *et al.* 1963).

(Resultados)

Tal como mostrado na Figura 6, o tratamento com 1 mg/kg de Composto A atenuou significativamente a reinstalação do comportamento de procura de álcool induzido pelo stress com ioimbina.

Exemplo Experimental 4

Estudo sobre eliciação da dependência em ratos msP.

(Método experimental)

Utilizou-se uma caixa com dois compartimentos divididos por uma porta de guilhotina. Como mostrado na Figura 7, nos dois primeiros dias, deixou-se que os ratos explorassem a caixa com a porta de guilhotina aberta durante 15 min (pré-condicionamento). Durante os seis dias seguintes, os ratos foram tratados em dias alternados com três administrações emparelhadas de Composto A (0,3 e 1,0 mg /kg/peso corporal, p.o.) e três administrações emparelhadas de veículo imediatamente antes de serem colocados, durante 1 hora, na câmara atribuída com a porta de guilhotina fechada para discriminação do compartimento do fármaco (condicionamento). No dia após a última sessão de condicionamento, os ratos foram colocados, durante 15 min, na caixa com a porta aberta. Mediu-se o tempo gasto no compartimento emparelhado com o fármaco.

(Resultados)

Como mostrado na Figura 8, o Composto A não induziu preferência de lugar nem a 0,3 nem a 1 mg/kg de peso corporal, sugerindo que o Composto A propriamente dito não elicia dependência.

A comparação dos perfis farmacológicos entre o Composto A e medicamentos existentes para a dependência do álcool está sumariada na Tabela 1. Embora a naltrexona e o acamprosato (ambos comercializados na Europa e EUA) sejam eficazes no consumo excessivo de álcool, estes medicamentos são ineficazes em sintomas de abstinência de álcool e reinstalação induzida por stress. As benzodiazepinas representadas pelo diazepam são utilizadas para o tratamento de sintomas de abstinência de álcool, mas sabe-se que as benzodiazepinas propriamente ditas não induzem a dependência.

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos, representados pela clonidina, também são eficazes nos sintomas de abstinência do álcool (Dobrydnjov *et al.* *Anesth Analg.* 98, 738-744, 2004), mas ineficazes no consumo excessivo de álcool e reinstalação induzida por stress.

Por outro lado, o Composto A não tem apenas efeito supressor no consumo excessivo de álcool, mas também tem um efeito de melhoramento dos sintomas de abstinência de álcool e um efeito supressor da reinstalação induzida por stress. Além disso, o Composto A propriamente dito não elicia dependência. A partir destes resultados, espera-se que o Composto A seja um bom agente para a profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de álcool e de outros abusos e dependências de substâncias.

Tabela 1

	Efeito melhorador dos sintomas de abstinência de álcool	Efeito supressor na ingestão excessiva de álcool	Efeito supressor na reinstalação induzida por stress	Presença/ ausência de dependência
Naltrexona	nenhum	sim	nenhum	ausente
Acamprosato	nenhum	sim	nenhum	ausente
Diazepam	sim	nenhum	nenhum	presente
Clonidina	sim	nenhum	nenhum	ausente
Composto A	sim	sim	sim	ausente

Exemplo 1: exemplo de formulação

(Comprimido)

Os seguintes ingredientes foram misturados de acordo com um método convencional num aparelho convencional e formados em comprimidos.

Composto A	10 mg
celulose microcristalina	180 mg
amido de milho	300 mg
lactose	600 mg
estearato de magnésio	15 mg

Aplicação Industrial

O agente farmacêutica da presente invenção pode ser utilizado como um agente para a profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias.

Lisboa, 15 de Setembro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. (R)-2-{3-[1-(Acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização na profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias.
2. Composto para utilização como na reivindicação 1, em que o abuso e dependência de substâncias é seleccionado do abuso e dependência de álcool, anfetamina, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinogénios, nicotina, opiáceos, fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas ou substâncias inaladas.
3. Composto para utilização como na reivindicação 1, em que o abuso e dependência de substâncias é o abuso e dependência de álcool.
4. Composto da reivindicação 1 para utilização no melhoramento dos sintomas da abstinência do álcool.
5. Composto da reivindicação 1 para utilização no
(i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool; e
(ii) supressão da ingestão de álcool excessiva.
6. Composto da reivindicação 1 para utilização no
(i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool;
(ii) supressão da ingestão excessiva de álcool; e
(iii) supressão da reinstalação induzida pelo stress.

7. Agente compreendendo (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente activo para utilização na profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias.
8. Agente para utilização como na reivindicação 7, em que o abuso e dependência de substâncias é seleccionado do abuso e dependência de álcool, anfetamina, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinogénios, nicotina, opiáceos, fenciclidina, cetamina, barbituratos, benzodiazepinas ou substâncias inaladas.
9. Agente para utilização como na reivindicação 7, em que o abuso e dependência de substâncias é o abuso e dependência de álcool.
10. Agente da reivindicação 7 para utilização no melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool.
11. Agente de acordo com a reivindicação 7 para utilização no
 - (i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool; e
 - (ii) supressão da ingestão excessiva de álcool.
12. Agente farmacêutico da reivindicação 7 para utilização no
 - (i) melhoramento dos sintomas da abstinência de álcool;
 - (ii) supressão da ingestão excessiva de álcool; e
 - (iii) supressão da reinstalação induzida pelo stress.

Lisboa, 15 de Setembro de 2011

FIG. 1

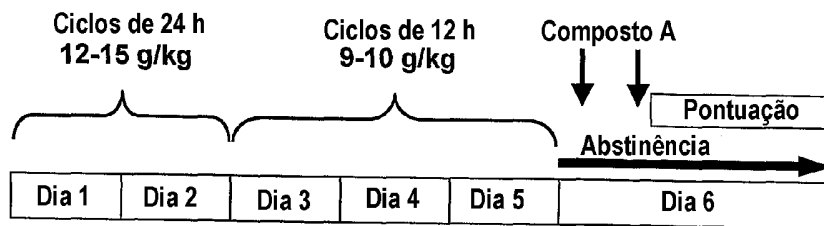


FIG. 2

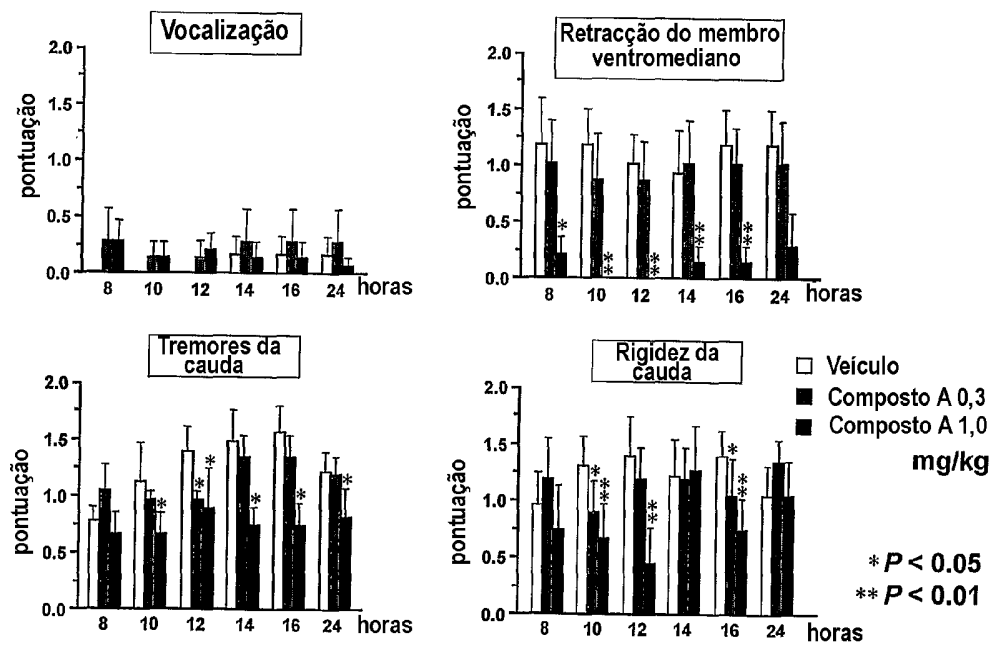


FIG. 3

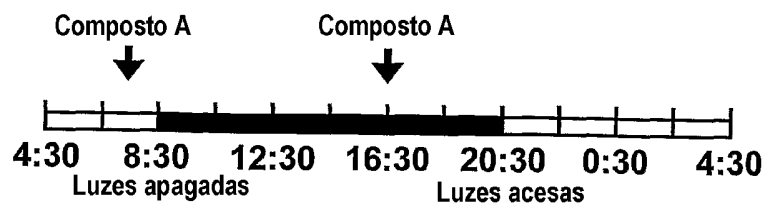


FIG. 4

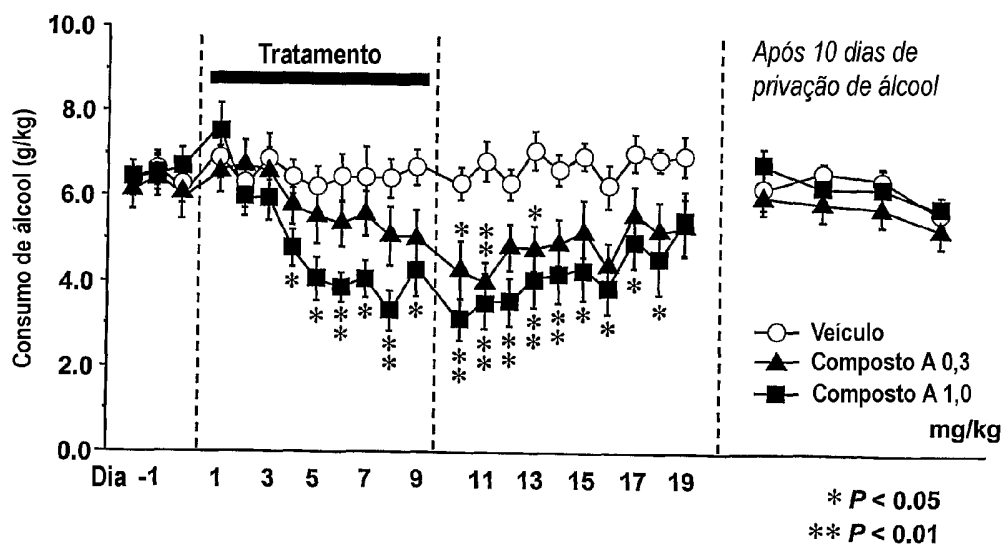


FIG. 5

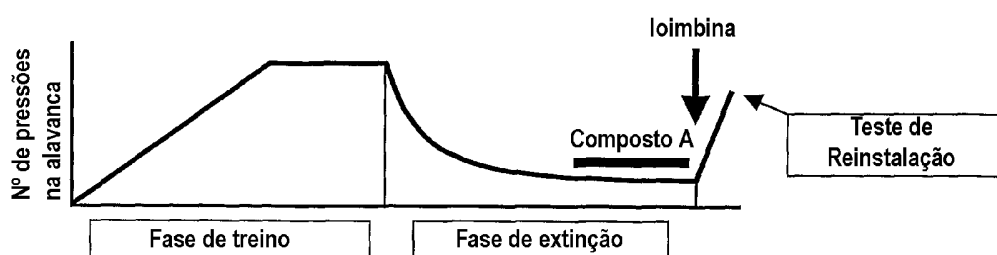


FIG. 6

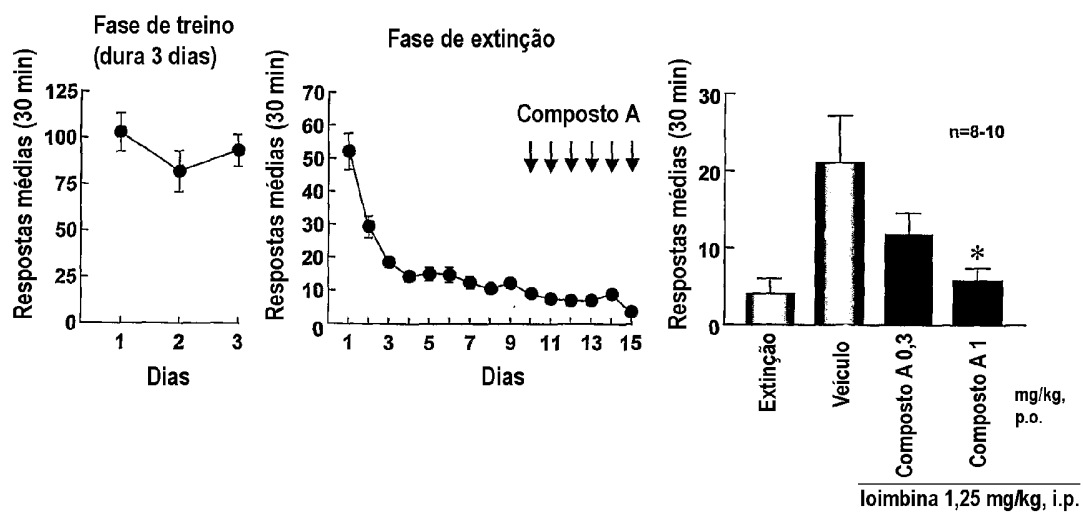
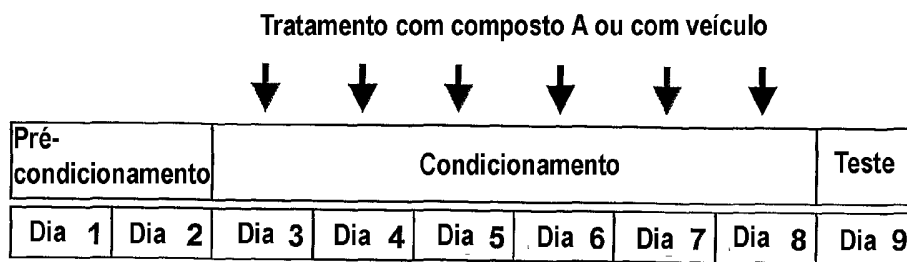
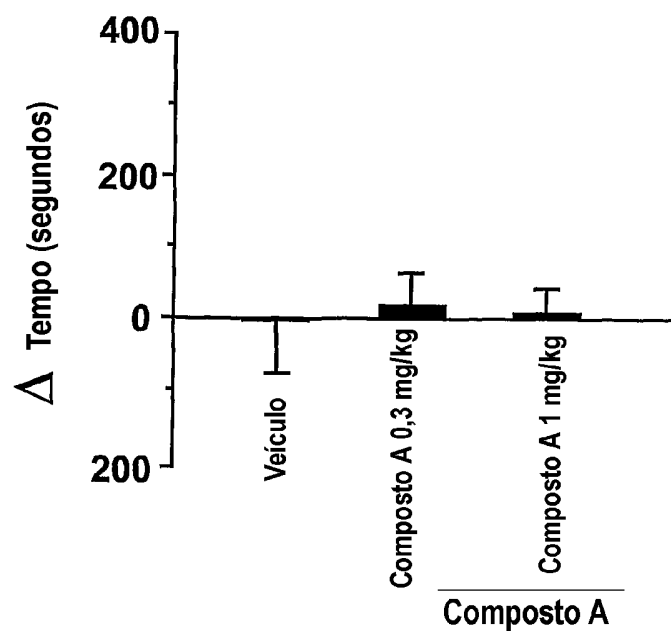
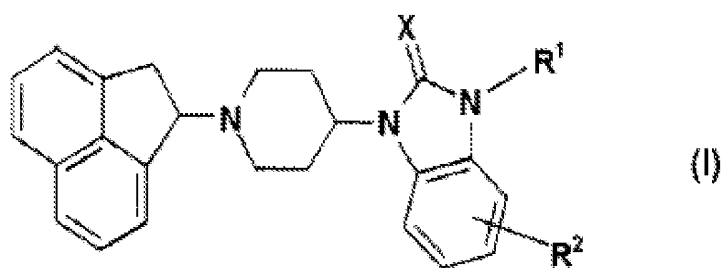


FIG. 7**FIG. 8**

RESUMO

"AGENTE PARA PROFILAXIA OU TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL E DA DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS"

A presente invenção proporciona um agente para a profilaxia ou tratamento do abuso e dependência de substâncias, que contém um composto de fórmula (I)



representado por (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-di-hidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como um ingrediente activo.