

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【公表番号】特表2012-521428(P2012-521428A)

【公表日】平成24年9月13日(2012.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2012-037

【出願番号】特願2012-502097(P2012-502097)

【国際特許分類】

C 07 D 401/12	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/20	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 31/444	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
C 07 D 413/12	(2006.01)
A 61 K 31/4245	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/12	C S P
A 61 P 29/00	
A 61 P 25/04	
A 61 P 25/08	
A 61 P 25/20	
A 61 P 43/00	1 2 1
C 07 D 471/04	1 0 8 A
A 61 K 31/444	
A 61 K 45/00	
C 07 D 471/04	1 0 1
A 61 K 31/4439	
C 07 D 413/12	
A 61 K 31/4245	
A 61 K 31/506	

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月14日(2013.3.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

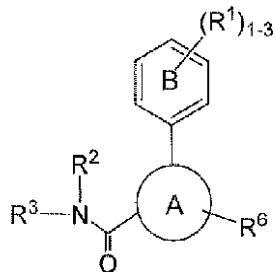
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式I:

## 【化1】



[式中、

Aはベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロン、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、又はその位置異性体を表し；

Bはフェニル又はピリジルを表し；

R<sup>1</sup>はH、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OH、-O-、CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5-10</sub>ヘテロシクリル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6-10</sub>アリール、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシを表し；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びアリールは、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、又はCNの1~3個の基で場合により置換されており；

R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、OHを表し；

R<sup>3</sup>はCR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>5-10</sub>ヘテロシクリルを表し、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；

又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>はそれらが結合している窒素と一緒にになり、1~3個のR<sup>a</sup>の基で場合により置換されたC<sub>5-10</sub>ヘテロシクリルを形成してもよく；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は独立してH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>、CHF<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5-10</sub>ヘテロシクリル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、C(O)<sub>1-2</sub>R<sup>2</sup>、又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びアリールは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>6</sup>は水素、OR<sup>2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、ハロゲン、C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6-10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5-10</sub>ヘテロシクリルを表し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；

R<sup>a</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル、OR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、-O-、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>2</sup>、C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>、C(O)R<sup>2</sup>、NO<sub>2</sub>、CN、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、C(O)OR<sup>2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、OR<sup>2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5-10</sub>ヘテロシクリル、又は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6-10</sub>アリールを表し、前記ヘテロシクリル及びアリールはC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、ヒドロキシリル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>又はCNの1~3個の基で場合により置換されており；及びnは0~4を表す]

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び個々のエナンチオマー及びジアステレオマー。

## 【請求項2】

- C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>がA上の炭素に結合している請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

Bがフェニルである請求項1記載の化合物。

## 【請求項4】

Bがピリジルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】

$R^6$ が水素、 $(CH_2)_nCF_3$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_nC_{3-10}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルから成る群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルが1~3個の $R^a$ 基で場合により置換されており； $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が $(CHR^2)_n$ ピリジル、 $(CHR^2)_n$ オキシドピリジル、 $(CHR^2)_n$ ピリミジニル、 $(CHR^2)_n$ トリアゾリル、 $(CHR^2)_n$ フェニル、 $(CHR^2)_n$ ピラジニル、 $(CHR^2)_n$ ピラゾリル、 $(CHR^2)_n$ オキサジアゾリル、 $(CHR^2)_n$ チアゾリル、 $C_{1-6}$ アルキル、及び $(CHR^2)_nC_{3-6}$ シクルアルキルであり、その全てが1~3個の $R^a$ 基で場合により置換されている請求項2記載の化合物。

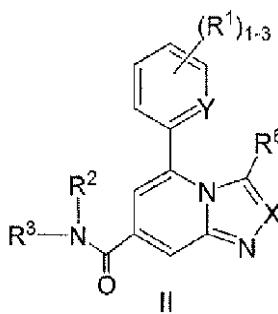
【請求項6】

$R^6$ が水素、 $(CH_2)_n$ シクロプロピル、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ピリジル、 $(CH_2)_n$ ピリミジニル、 $(CH_2)_n$ イミダゾリル、及び $(CH_2)_nCF_3$ から成る群から選択され、前記シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルが1~3個の $R^a$ 基で場合により置換されており、 $R^3$ が $(CHR^2)_n$ ピリジル、 $(CHR^2)_n$ オキシドピリジル、 $(CHR^2)_n$ ピリミジニル、 $(CHR^2)_n$ トリアゾリル、 $(CHR^2)_n$ ピラジニル、 $(CHR^2)_n$ ピラゾリル、又は $(CHR^2)_n$ オキサジアゾリルで置換されている請求項5記載の化合物。

【請求項7】

式II :

【化2】



[式中、

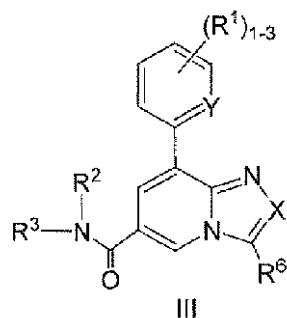
YはCH、XはCR<sup>6</sup>又はN、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、 $(CH_2)_nCF_3$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_nC_{3-10}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ アリール、 $(CH_2)_nC_{5-10}$ ヘテロシクリルから成る群から独立して選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個の $R^a$ 基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は $(CHR^2)_n$ ピリジル、 $(CHR^2)_n$ オキシドピリジル、 $(CHR^2)_n$ ピリミジニル、 $(CHR^2)_n$ トリアゾリル、 $(CHR^2)_n$ フェニル、 $(CHR^2)_n$ ピラジニル、 $(CHR^2)_n$ ピラゾリル、 $(CHR^2)_n$ オキサジアゾリル、 $(CHR^2)_n$ チアゾリル、 $C_{1-6}$ アルキル、及び $(CHR^2)_nC_{3-6}$ シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個の $R^a$ 基で場合により置換されている]

の請求項1記載の化合物。

【請求項8】

式III :

## 【化3】



[式中、

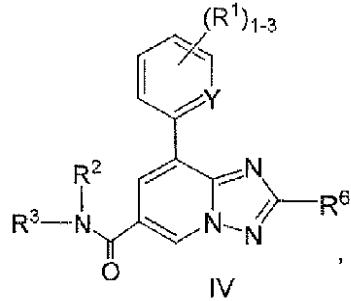
YはCH、XはCR<sup>6</sup>又はN、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリルから成る群から独立して選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキシドピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリミジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>トリアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>フェニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキサジアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>チアゾリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、及び(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されている]

の請求項1記載の化合物。

## 【請求項9】

式IV：

## 【化4】



[式中、

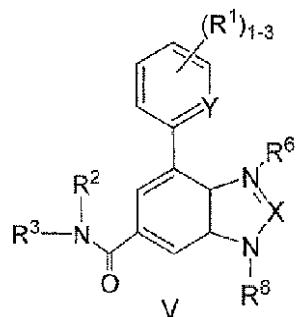
YはCH、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリルから成る群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキシドピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリミジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>トリアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>フェニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキサジアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>チアゾリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、及び(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されている]

の請求項1記載の化合物。

## 【請求項10】

式V：

## 【化5】



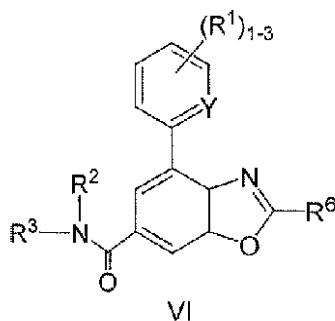
[式中、

YはCH、XはCHR<sup>6</sup>又はN、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>F<sub>3</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリルから成る群から独立して選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキシドピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリミジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>トリアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>フェニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキサジアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>チアゾリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、及び(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されている]の請求項1記載の化合物。

## 【請求項11】

式V I :

## 【化6】



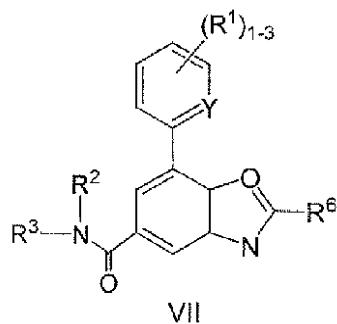
[式中、

YはCH、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>F<sub>3</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリルから成る群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキシドピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリミジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>トリアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>フェニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキサジアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>チアゾリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、及び(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されている]の請求項1記載の化合物。

## 【請求項12】

式V I I :

## 【化7】



[式中、

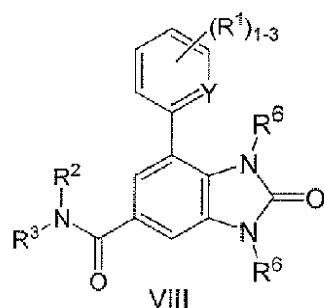
YはCH、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリルから成る群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキシドピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリミジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>トリアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>フェニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキサジアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>チアゾリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、及び(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されている]

の請求項1記載の化合物。

## 【請求項13】

式VIII：

## 【化8】



[式中、

YはCH、R<sup>1</sup>はH、ハロゲン、又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>はHであり；R<sup>6</sup>は水素、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリルから成る群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルは1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されており；及びR<sup>3</sup>は(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキシドピリジル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピリミジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>トリアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>フェニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラジニル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>ピラゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>オキサジアゾリル、(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>チアゾリル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、及び(CHR<sup>2</sup>)<sub>n</sub>C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクルアルキルから成る群から選択され、その全てが1~3個のR<sup>a</sup>基で場合により置換されている]

の請求項1記載の化合物。

## 【請求項14】

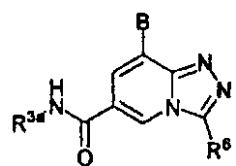
表1から表11に示された化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び個々のエナンチオマー及びジアステレオマー。

## 【請求項15】

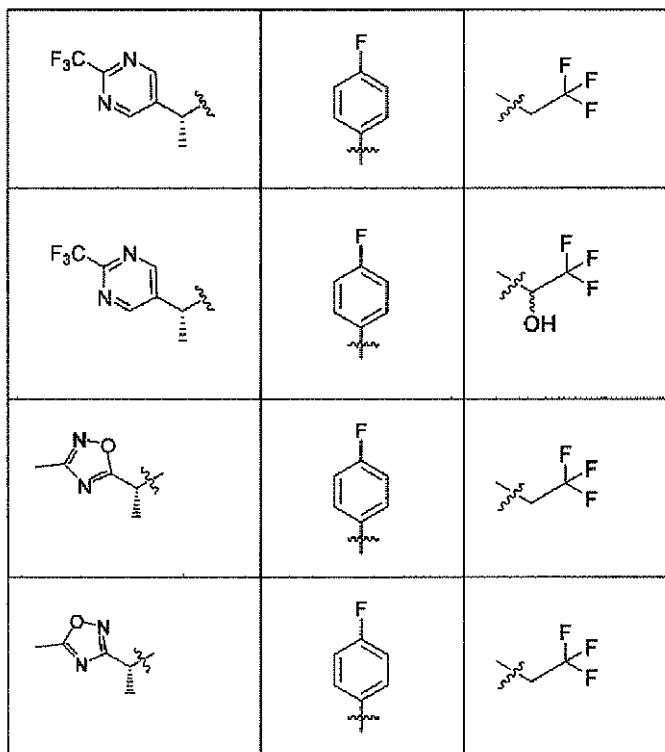
表 3、表 4、表 5、表 7、表 9、表 11：

【表 3】

表 3

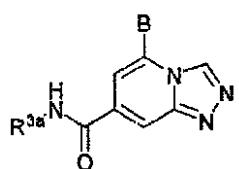


$R^{3a}$	B	$R^6$



【表 4】

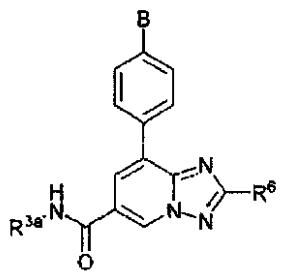
表 4



R<sup>3a</sup>	B

【表 5】

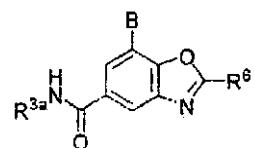
表 5



$R^{3a}$	$R^6$

【表7】

表7

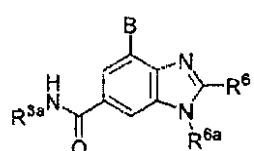


$R^{3a}$	B	$R^6$

--	--	--

【表9】

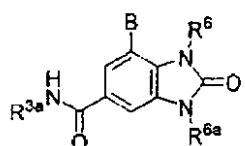
表9



$R^{3a}$	B	$R^6$	$R^{6a}$

【表 1 1】

表 1 1



$R^{3a}$	B	$R^6$	$R^{6a}$
		H	

に表された請求項 1 4 記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び個々のエナンチオマー及びジアステレオマー。

## 【請求項 1 6】

不活性担体及び有効量の請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

当該処置を必要とする哺乳動物患者における慢性又は急性疼痛を治療又は予防し、癲癇を治療又は制御し、又は睡眠の質を高めるための方法であつて、前記患者に対し治療上有効な量の請求項 1 に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び個々のエナンチオマー及びジアステレオマーを投与することを含む当該方法。

【請求項 1 8】

オピエートアゴニスト又はアンタゴニスト、カルシウムチャネルアンタゴニスト、5HT、5HT<sub>1A</sub>受容体の完全又は部分アゴニスト又はアンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、COX-2選択的阻害剤、ニューロキニン受容体1(NK1)アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及び/又は選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SSNRI)、三環系抗鬱薬、ノルエピネフリンモジュレーター、リチウム、バルプロ酸塩、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害剤(RIMA)、アルファ-アドレナリン受容体アンタゴニスト、非定型抗鬱剤、ベンゾジアゼピン、、コルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニスト、ニューロンチン(ガバペンチン)及びプレガバリンから成る群から選択される1種以上の治療上活性な化合物を更に含む請求項16記載の組成物。