

REIVINDICACIONES

1.- Un método para tratar o prevenir síntomas vasomotores en un sujeto que necesita del mismo, que comprende: administrar al sujeto una cantidad efectiva de un antagonista del Receptor de Potencial Transitorio de Melastatina 8 (TRPM8).

2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el sujeto es un sujeto humano.

3.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra como una composición que comprende el antagonista del TRPM8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

4.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el sujeto humano es una mujer menopáusica.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el sujeto humano es una mujer perimenopáusica.

6.- El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el sujeto humano es una mujer postmenopáusica.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el sujeto humano es un paciente con cáncer.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el sujeto humano está en tratamiento o se ha sometido a tratamiento para cáncer.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el tratamiento para cáncer es terapia ablativa gonadal o terapias supresivas hormonales gonadales.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el sujeto humano ha sido operado.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque la cirugía es histerectomía, ooforectomía u orquiectomía.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque los síntomas vasomotores son bochornos.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque los síntomas vasomotores son sudores nocturnos.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra inmediatamente tras detectar el inicio de un síntoma vasomotor.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra diariamente.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque

el antagonista del TRPM8 se administra una vez al día.

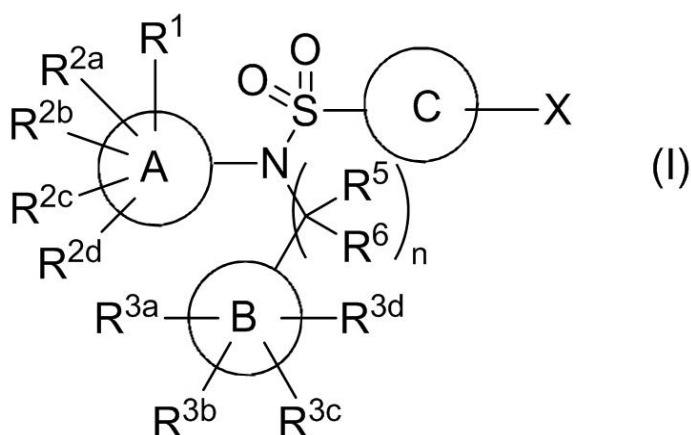
17.- El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra dos veces al día.

18.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 comprende un compuesto elegido de sulfonamidas, sulfamidas, amidas, 2-aril oxazoles, 2-aril tiazoles, piperidinas espirocíclicas, derivados de naftilo, y derivados de benzimidazol.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 es un compuesto elegido de sulfonamidas.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el compuesto de sulfonamida se representa por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula Química 1]



en donde: el Anillo A es un heterociclo aromático bicíclico comprendido por (a) piridina condensada con benceno; o (b) piridina condensada con heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno y el Anillo A se une a una porción sulfonilamino en un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo de piridina que constituye el Anillo A, el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 11 carbonos como un átomo de anillo; (b) hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico con 3 a 12 carbonos como un átomo de anillo; (c) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno; o (d) heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, el Anillo C es (a) benceno; o (b) heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, R¹ es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos

seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, oxo e hidroxio; (c) cicloalquilo de C₃-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (d) alcoxi de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halógeno e hidroxio; (e) fenilo que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (f) halógeno; o (g) nitrilo, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alcoxi de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halógeno, oxo e hidroxio; (c) cicloalquilo de C₃-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (d) alcoxi de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alcoxi de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇ y halógeno; (e) fenilo que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (h) halógeno; o (i) nitrilo, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇ (en donde el cicloalquilo y halogenocicloalquilo cada uno se puede sustituir opcionalmente de manera independiente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆ y halogenoalquilo de C₁-C₆), alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en donde el fenilo, grupo heterocíclico aromático y grupo heterocíclico no aromático se pueden sustituir cada uno opcionalmente de manera independiente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno), halógeno, oxo e hidroxio; (c) cicloalquilo de C₃-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, halógeno e hidroxio; (d) alcoxi C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇ (en donde el cicloalquilo y halogenocicloalquilo cada uno se puede sustituir opcionalmente de manera independiente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆ y halogenoalquilo de C₁-C₆), alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, fenilo, grupo heterocíclico

aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en donde el fenilo, grupo heterocíclico aromático y grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno opcionalmente de manera independiente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno), halógeno e hidroxí; (e) cicloalcoxi de C₃-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, halógeno e hidroxí; (f) fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (h) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (i) fenoxi que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (j) halógeno; o (k) hidroxí, o dos grupos sustituyentes seleccionados de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} se combinan entre sí para formar oxo, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆; (c) halogenoalquilo de C₁-C₆; (d) cicloalquilo de C₃-C₇; o (e) halogenocicloalquilo de C₃-C₇, o R⁵ y R⁶ se combinan entre sí en sus terminales junto con el átomo de carbono adyacente para formar un hidrocarburo alicíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, n es 0, 1 o 2; X es (a) carboxi; (b) alcóxicarbonilo C₁-C₆; (c) hidroxí-C₁-C₆ alquilo; (d) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y nitrilo; o (e) alcanoilo de C₂-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 halógenos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la administración al sujeto humano de una cantidad efectiva del antagonista del TRPM8 disminuye a temperatura corporal central del sujeto humano en aproximadamente 0.5°C a aproximadamente 2°C.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el compuesto de sulfonamida se selecciona del grupo que consiste en: ácido 4-((1-ciclopropil-4-metilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoico, ácido 4-((1-isopropil-4-metilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoico, ácido 4-({[3-cloro-4-ciclopropil(difluoro)metil]bencil})(4-metilisquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoico, ácido 4-((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoico, ácido 4-({[3-cloro-4-

[ciclopropil(difluoro)metil]bencil}(1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-{[4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil}(4-metilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-([4-(trifluorometoxi)bencil][4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il){[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amino)sulfonil}benzoico, ácido 4-{[4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil}(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 es un compuesto elegido de amidas.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra diariamente.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra una vez al día.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra dos veces al día.

27.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado además porque el antagonista del TRPM8 se administra con un agente activo adicional.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque la composición es una composición farmacéutica.

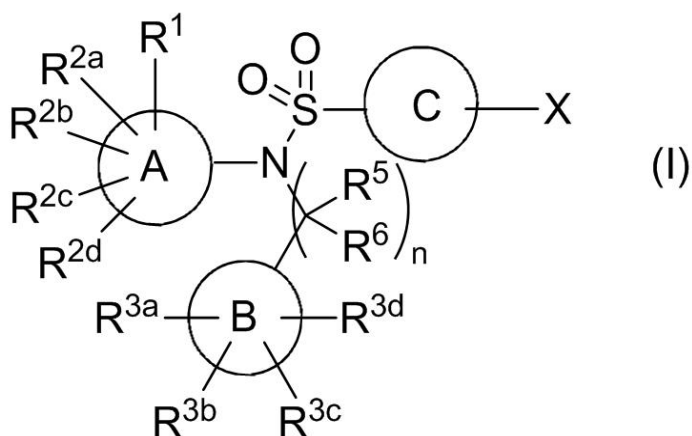
29.- Una composición, caracterizada porque comprende: una cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 para el tratamiento o prevención de síntomas vasomotores y un portador farmacéuticamente aceptable.

30.- La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque el antagonista del TRPM8 comprende un compuesto elegido de sulfonamidas, sulfamidas, amidas, 2-aril oxazoles, 2-aril tiazoles, piperidinas espirocíclicas, derivados de naftilo, y derivados de benzimidazol.

31.- La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque el antagonista del TRPM8 es un compuesto elegido de sulfonamidas.

32.- La composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque el compuesto de sulfonamida se representa por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula Química 1]



en donde: el Anillo A es un heterociclo aromático bicíclico comprendido por (a) piridina condensada con benceno; o (b) piridina condensada con heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno y el Anillo A se une a una porción sulfonilamino en un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo de piridina que constituye el Anillo A, el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 11 carbonos como un átomo de anillo; (b) hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico con 3 a 12 carbonos como un átomo de anillo; (c) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno; o (d) heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, el Anillo C es (a) benceno; o (b) heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, R^1 es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C_1-C_6 que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C_3-C_7 , alcoxi de C_1-C_6 , halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo de C_3-C_7 que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 y halógeno; (d) alcoxi de C_1-C_6 que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C_3-C_7 , alcoxi de C_1-C_6 , halógeno e hidroxilo; (e) fenilo que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C_1-C_6 , halogenoalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , halogenocicloalquilo de C_3-C_7 , alcoxi de C_1-C_6 , halogenoalcoxi de C_1-C_6 y halógeno; (f) halógeno; o (g) nitrilo, R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C_1-C_6 que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alcoxi de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo de C_3-C_7 que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 y halógeno; (d) alcoxi de C_1-C_6 que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alcoxi de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 y halógeno; (e) fenilo que se puede sustituir opcionalmente

por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (h) halógeno; o (i) nitrilo, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇ (en donde el cicloalquilo y halogenocicloalquilo cada uno se puede sustituir opcionalmente de manera independiente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆ y halogenoalquilo de C₁-C₆), alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en donde el fenilo, grupo heterocíclico aromático y grupo heterocíclico no aromático se pueden sustituir cada uno opcionalmente de manera independiente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno), halógeno, oxo e hidroxil; (c) cicloalquilo de C₃-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, halógeno e hidroxil; (d) alcoxi C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇ (en donde el cicloalquilo y halogenocicloalquilo cada uno se puede sustituir opcionalmente de manera independiente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆ y halogenoalquilo de C₁-C₆), alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en donde el fenilo, grupo heterocíclico aromático y grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno opcionalmente de manera independiente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno), halógeno e hidroxil; (e) cicloalcoxi de C₃-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, halógeno e hidroxil; (f) fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆,

halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (h) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (i) fenoxi que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆, halogenoalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, halogenocicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆ y halógeno; (j) halógeno; o (k) hidroxí, o dos grupos sustituyentes seleccionados de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} se combinan entre sí para formar oxo, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆; (c) halogenoalquilo de C₁-C₆; (d) cicloalquilo de C₃-C₇; o (e) halogenocicloalquilo de C₃-C₇, o R⁵ y R⁶ se combinan entre sí en sus terminales junto con el átomo de carbono adyacente para formar un hidrocarburo alicíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, n es 0, 1 o 2; X es (a) carboxi; (b) alcóxicarbonilo C₁-C₆; (c) hidroxí-C₁-C₆ alquilo; (d) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ y nitrilo; o (e) alcanóilo de C₂-C₇ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 halógenos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33.- La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque el compuesto de sulfonamida se selecciona del grupo que consiste en: ácido 4-({(1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonil)benzoico, ácido 4-({(1-isopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonil)benzoico, ácido 4-{{3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]bencil}{4-metilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-({(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonil)benzoico, ácido 4-{{3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]bencil}{1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-{{4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil}{4-metilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-{{4-(trifluorometoxi)bencil}[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino}sulfonil}benzoico, ácido 4-[[{(4-ciclopropilisoquinolin-3-il){[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amino}sulfonil]benzoico, ácido 4-{{4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil}{4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

34.- La composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada además porque el antagonista del TRPM8 es un compuesto elegido de amidas.

35.- La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque comprende adicionalmente un agente activo adicional.

36.- El uso de un antagonista del TRPM8 o una composición que comprende el mismo como un ingrediente activo para el tratamiento o prevención de síntomas vasomotores en un sujeto que necesita del mismo.