

COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE SÍNTOMAS VASOMOTORES

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 La presente descripción se dirige a composiciones y métodos para tratar o prevenir síntomas vasomotores en un sujeto, que comprende un antagonista del receptor de potencial transitorio de melastatina 8 (TRPM8) y administrar un antagonista del TRPM8, respectivamente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los síntomas vasomotores se reportan comúnmente, por ejemplo, síntomas de menopausia. Los síntomas vasomotores incluyen sudores nocturnos, bochornos, y sofocos. Los síntomas vasomotores principales y más comunes son los bochornos. En general, los bochornos (o sofocos o sudores nocturnos) son episodios intermitentes de sensación de calor. Los bochornos son
15 los síntomas más comunes que experimentan las mujeres que son perimenopáusicas o postmenopáusicas y también se experimentan comúnmente por hombres y mujeres que están en tratamiento o han sido sometidos a tratamiento de cáncer, por ejemplo, pacientes que reciben un tratamiento para cáncer de mama o próstata que inhibe la producción o actividad de las hormonas sexuales. Véase las Literaturas No de Patente 1 y 2. Los estudios sugieren que los bochornos pueden
20 estar precedidos por un aumento en la temperatura corporal central. Véase la Literatura No de Patente 3.

 Los episodios de los síntomas vasomotores también pueden estar relacionados con transpiración, sofocos, escalofríos, ansiedad y palpitaciones del corazón. Por ejemplo, los síntomas de los bochornos incluyen una sensación repentina de calor, a menudo acompañada de uno o más
25 de sudoración, enrojecimiento o ruborizado de la piel, y sensación de congestión y escalofríos. Los bochornos se pueden caracterizar por calor breve y suave a las ondas de calor y sudoración profusa. Los bochornos típicos ocurren con inicios repentinos de sensación de calor en el pecho, cuando se dispersa hacia arriba para involucrar el cuello y la cara y también se puede dispersar a lo largo del cuerpo. Otros pueden sentir un inicio repentino de calor sobre toda la parte superior del cuerpo. Los
30 bochornos también pueden estar acompañados por mareos, náuseas, dolores de cabeza y palpitaciones. Los bochornos acompañados con sudor también pueden ocurrir en la noche. Éstos se denominan sudores nocturnos y se han relacionado con insomnio crónico y mala calidad subjetiva del sueño. Véase la Literatura No de Patente 4. Estudios recientes de polisomnografía han determinado que los bochornos que ocurren en la noche se correlacionan con fragmentación
35 incrementada del sueño, que puede dar como resultado, por ejemplo, en falta de sueño, fatiga e

irritabilidad. De este modo, los bochornos pueden interrumpir el sueño y trabajar e interferir con la calidad de vida.

La severidad de los síntomas vasomotores varía de persona a persona y de vez en cuando en la misma persona. Por ejemplo, los bochornos pueden ser provocados por varios factores, tal como clima caliente, tensión, comer, beber alcohol, cambios hormonales, una afección médica o tratamiento médico. Los episodios pueden durar de algunos segundos a varios minutos o en casos más extraños hasta una hora o más. Los síntomas vasomotores pueden ocurrir de varias veces al año a varias veces a la semana hasta uno o más por hora.

Los bochornos han sido estudiados ampliamente en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. Los estudios han mostrado que aproximadamente 60% a 80% de las mujeres experimentan bochornos en el periodo dentro de la peri- y postmenopausia. Dentro de esta población, 40% a 60% reportan bochornos moderados a severos, y 10% a 20% los encuentra casi intolerables. De este modo, existe la necesidad de tratar o prevenir efectivamente los síntomas vasomotores (por ejemplo, bochornos) para mantener la calidad de vida de muchas mujeres.

Los síntomas vasomotores también pueden ser experimentados tanto por hombres como por mujeres como un síntoma de una condición médica o un síntoma de tratamiento. Por ejemplo, los síntomas vasomotores son experimentados por muchos pacientes con cáncer como un síntoma de cáncer o un síntoma del tratamiento de cáncer.

Por ejemplo, los hombres con cáncer de próstata que se someten a terapia de privación de andrógenos (TDA) pueden tener bochornos. Éste es un problema importante de calidad de vida para una proporción importante de hombres que reciben ADT. Se ha reportado que aproximadamente 40% a 80% de dichos hombres sufren bochornos y 30% a 40% reportan mayor incomodidad durante dichos episodios. Véase la Literatura No de Patente 5.

Existen varios tratamientos conocidos para los síntomas vasomotores; sin embargo, los tratamientos actuales no son completamente efectivos y muchos pueden conferir riesgo incrementado de complicaciones serias. Aunque la terapia de reemplazo de estrógenos puede reducir o prevenir al mínimo de manera efectiva los síntomas vasomotores en mujeres, muchas mujeres están preocupadas sobre los riesgos potenciales de la terapia de reemplazo de hormonas. Esto es especialmente cierto para mujeres que sufren de cáncer de mama o tienen un historial familiar de cáncer de mama y/o una historial de trastornos de coagulación. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), la gabapentina y la clonidina también pueden usarse para el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero no siempre son eficaces para tratar los síntomas y muchos están asociados con efectos secundarios no deseados.

Lista de citasLiteratura no de Patente

- [NPL 1] R. E. Williams et al., "Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States," *Climacteric*, 11:32-43 (2008)
- 5 [NPL 2] Laura J. Hanisch et al., "Increases in core body temperature precede hot flashes in a prostate cancer patient," *Psycho-Oncology*, 18:564-567 (2009)
- [NPL 3] Karen Elkind-Hirsch, "Cooling off hot flashes: uncoupling of the circadian pattern of core body temperature and hot flash frequency in breast cancer survivors," *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, Vol. 11, No. 4, pp. 369-371 (2004)
- 10 [NPL 4] Hadine Joffe et al., "A Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Model Demonstrates That Nocturnal Hot Flashes Interrupt Objective Sleep," *Sleep*, Vol. 36, No. 12, pp. 1977-1985 (2013).
- [NPL 5] Naseem A. Aziz, "Evaluation of Core and Surface Body Temperatures, Prevalence, Onset, Duration and Severity of Hot Flashes in Men after Bilateral Orchiectomy for Prostate Cancer," *Int. Braz. J. Urol.*, 34:15-22 (2008)
- 15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIONProblema Técnico

20 De este modo, existe la necesidad de nuevos tratamientos seguros y efectivos para los síntomas vasomotores. Los inventores de la presente descubrieron un nuevo tratamiento para síntomas vasomotores al administrar un agente activo que es un antagonista del receptor de potencial transitorio de melastatina 8 (TRPM8).

Los canales del receptor potencial transitorio son canales de cationes no selectivos que se activan por una variedad de estímulos físicos (por ejemplo, de temperatura, de osmolaridad, mecánicos) y químicos. Un subconjunto de la superfamilia del canal del TRP es termosensible, cada canal se activa en una escala de temperatura discreta, que abarca acumulativamente desde frío nocivo a calor nocivo. TRPM8 pertenece al subgrupo de melastatina de la superfamilia del canal del TRP. TRPM8 es sensible a temperatura fría y mentol y de este modo también se denomina el

25 receptor-1 de frío o de mentol (CMR-1). McKemy et al., "Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation," *Nature*, Vol. 416, No. 6876, pp. 52-58 (2002). TRPM8 es conocido por ser estimulado por temperaturas que van de los fresco a los frío (8 to 28° C) así como sustancias químicas tal como mentol e icilina.

30

TRPM8 se localiza en neuronas nociceptivas primarias (fibras A-δ y C) y también se modula por señales de segundo mensajero mediadas por inflamación. Abe et al., "Ca²⁺-dependent

35

PKC activation mediates menthol-induced desensitization of transient receptor potential M8," Neuroscience Letters, Vol. 397, No. 1-2, p. 140-144 (2006); Premkumar et al., "Downregulation of Transient Receptor Potential Melastatin 8 by Protein Kinase C-Mediated Dephosphorylation," The Journal of Neuroscience, Vol. 25, No. 49, p. 11322-11329 (2005). TRPM8 se expresa altamente en

5 neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz trigeminal y dorsal. TRPM8 también se conoce por expresarse en el cerebro, pulmón, vejiga, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, próstata, y células inmunes.

Los antagonistas del TRPM8 y su uso en tratamientos se han descrito en los descubrimientos previos de patente (véase, por ejemplo, Patente de E.U.A. No. 8,987,445; Patente

10 de E.U.A. No. 9,096,527; Publicación de Patente Internacional No. WO 2014/042238). Estas descripciones reportan usos tales como para el tratamiento de dolor crónico (por ejemplo, dolor neuropático), enfermedad urológica, enfermedad gastrointestinal y cefalea. Ninguna de estas descripciones, sin embargo, describen el tratamiento o prevención de síntomas vasomotores con un antagonista del TRPM8.

15

Solución al Problema

La presente descripción se dirige a 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 TRPM8.

20

La presente descripción también se dirige a una composición que comprende una cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 para tratar o prevenir los síntomas vasomotores en un sujeto y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los dibujos adjuntos se incorporan en y constituyen una parte de esta especificación.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[Figura 1] La figura 1 muestra el efecto en la temperatura rectal en ratas de administrar un antagonista del TRPM8 (en particular el Compuesto A como se describe en la

30 presente).

[Figura 2] La figura 2 muestra el diseño del estudio de un estudio de Fase I planeado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, la tolerancia y la farmacocinética de dosis múltiples del Compuesto A como se describe en la presente en mujeres que experimentan síntomas vasomotores.

35

[Figura 3] La figura 3 muestra un cambio en valor medio observado en la frecuencia

de los Síntomas Vasomotores (VMS) a lo largo del tiempo dentro de las 24-horas después de la primera dosis durante los 14 días del periodo de tratamiento. En la figura 3, cada uno de los triángulos o cuadrados muestran el resultado para 50 mg del Compuesto A o Placebo, respectivamente.

5 [Figura 4] La figura 4 muestra un cambio de la línea de base en la temperatura corporal central a lo largo del tiempo dentro de las 24 horas posteriores a la dosis en el Día de Visita 1, 7, 10 o 14. En la figura 4, cada cuadrado, triángulo, círculo abierto o círculo cerrado muestra los resultados en el Día de visita 1, 7, 10 o 14, respectivamente.

10 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

Cabe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ilustrativos y explicativos únicamente y no son restrictivos de la invención, como se reivindica. Se debe entender que la presente descripción no se limita a los agentes activos
15 específicos, formulaciones, regímenes de dosificación y similares, ya que los mismos pueden variar.

Los aspectos particulares de la descripción se describen con más detalle a continuación. Los términos y definiciones como se utilizan en la presente solicitud y como se aclaran en la presente pretenden representar el significado dentro de la presente descripción.

Como se usan en la presente, las formas singulares "un", "una", y "el/la" incluyen la
20 referencia en plural a menos que el contexto indique lo contrario.

Los términos "aproximadamente" y "alrededor de" significan ser casi el mismo que un número o valor referenciado, incluyendo un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Como se utiliza en la presente, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" deben entenderse generalmente que abarcan $\pm 20\%$ de una
25 cantidad, frecuencia o valor específico. Las cantidades numéricas dadas en la presente son aproximadas a menos que se establezca lo contrario, significando que el término "alrededor de" o "aproximadamente" puede ser inferido cuando no se establece expresamente. "Síntomas vasomotores," como se utilizan en la presente, se conocen en la técnica e incluyen todos los bochornos, ya sea leves, moderados o graves. Los síntomas vasomotores también pueden incluir,
30 pero no se limitan a, sudoración nocturna y sofocos.

"Bochornos" como se utiliza en la presente se refiere a sensaciones episódicas de calor, acompañadas opcionalmente por enrojecimiento y sudoración, también opcionalmente acompañadas por taquicardia y escalofríos. "Bochorno" como se utiliza en la presente se puede referir a bochornos relacionados con menopausia, con los síntomas o efectos de una condición
35 médica, con los efectos secundarios de un tratamiento para una condición médica, por ejemplo,

como un efecto secundario de tratamiento de cáncer, o con cualquier otro desencadenante o causa de bochornos. El término también incluye "sofocos." "Sudoraciones nocturnas" son bochornos que ocurren durante el sueño.

El término "agente activo" se refiere a un compuesto químico que induce un efecto deseado. La presente descripción se dirige a antagonistas del TRPM8, aunque la terapia de combinación en donde un antagonista del TRPM8 se administra con uno o más agentes activos adicionales también está dentro del alcance de la presente descripción. Dicha terapia de combinación se puede llevar a cabo por medio de la administración de los diferentes agentes activos en una sola composición, por medio de la administración concurrente de los diferentes agentes activos en diferentes composiciones, o por medio de la administración secuencial de los diferentes agentes activos. Los derivados y análogos de los agentes activos y clases de los agentes activos descritos en la presente que inducen el efecto deseado están dentro del alcance de la presente descripción.

Como se utiliza en la presente, un "antagonista del Receptor de Potencial Transitorio de Melastatina 8 (TRPM8)" es cualquier compuesto que, tras la administración a un individuo, tiene o se convierte en un metabolito que tiene actividad antagonística del TRPM8, ya sea selectiva o no selectiva.

"Tratar" o "prevenir" los síntomas vasomotores o el "tratamiento" o "prevención" de los síntomas vasomotores como se utiliza en la presente incluye uno o más de (1) reducir, reducir al mínimo, o eliminar la aparición o frecuencia de los síntomas vasomotores; (2) aliviar los síntomas vasomotores cuando ocurren; (3) reducir o reducir al mínimo la gravedad (o mitigar) o eliminar uno o más síntomas de los síntomas vasomotores; y (4) retrasar el progreso o desarrollo de los síntomas vasomotores. Las composiciones y métodos descritos en la presente pueden tratar o prevenir los síntomas vasomotores (por ejemplo, bochornos) que ocurren en la noche (es decir, sudores nocturnos). En estas modalidades, el tratamiento o prevención como se describe en la presente también puede incluir reducir el tiempo hasta el comienzo inicial del sueño, aumentando el tiempo total de sueño, reduciendo el número de trastornos o despertares del sueño y aumentando los niveles más profundos de sueño.

Como se utiliza en la presente, un "sujeto" puede ser un humano o un animal.

Como se utiliza en la presente, "temperatura corporal central" se refiere a la temperatura corporal interna de un sujeto. La temperatura corporal central se puede medir utilizando técnicas conocidas en la técnica. En algunas modalidades, medios invasivos se utilizan, tal como colocar una sonda de temperatura en el esófago, la arteria pulmonar o la vejiga urinaria. En algunas modalidades, la temperatura corporal central se mide en un órgano digestivo. En algunas modalidades, la temperatura corporal central se mide en sitios no invasivos, tal como el recto, cavidad oral, axila, arteria temporal o canal auditivo externo. En algunas modalidades, la

temperatura corporal central se mide de manera consistente en el mismo sitio, por ejemplo, cuando se evalúa la aparición y / o el alcance de una disminución de la temperatura corporal central de un sujeto.

5 El término "administrar," "administración," o "administrando" significa el paso de proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir un fármaco de acuerdo con la descripción de un individuo o el paso de una persona que recibe, aplica, toma y / o consume un fármaco de acuerdo con la descripción. La vía de administración de un agente activo o composición de acuerdo con la presente descripción puede ser cualquier vía de administración, por ejemplo, oral, parenteral, transmucosa, intranasal, inhalatoria o transdérmica.

10 Una "cantidad efectiva" como se utiliza en la presente se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para proporcionar el efecto deseado, es decir, en este caso, el tratamiento o prevención de los síntomas vasomotores como se describió en la presente. Adicionalmente, "cantidad efectiva" también se puede referir a una cantidad de un compuesto que proporciona el efecto deseado sin agregar o incrementar un efecto no deseado, es decir, un efecto secundario no deseado. En ciertas modalidades, la cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 se elige para
15 dirigir el tratamiento o prevención de los síntomas vasomotores (por ejemplo, bochornos) que ocurren en la noche (es decir, sudores nocturnos) como se describió en la presente. Como se entiende en el contexto clínico, la administración de una cantidad de un fármaco, compuesto o composición se puede acoplar con la administración de otro fármaco, compuesto o composición. Por
20 lo tanto, se puede considerar una "cantidad efectiva" en el contexto de la administración de uno o más agentes activos, y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad efectiva si, junto con uno o más agentes adicionales, puede obtenerse un resultado deseable o se puede lograr.

"Farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente significa un material
25 que no biológicamente indeseable o de otra forma indeseable. Es decir, el material se puede incorporar en una composición administrada a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuando de manera nociva con otros componentes de la composición que lo contiene.

Una "mujer perimenopáusica" se refiere a una mujer dentro del intervalo en donde el cuerpo de la mujer hace un cambio de ciclos más o menos reguladores de ovulación y
30 menstruación hacia infertilidad permanente o menopausia. El intervalo puede ser un periodo de unos pocos meses, a varios años, a 15 años o más antes de la menopausia. "Perimenopausia" se conoce también como la transición menopáusica. Una "mujer postmenopáusica" se refiere a una mujer que ha sufrido menopausia, es decir, ha experimentado doce meses consecutivos sin menstruación. Una "mujer menopáusica" como se utiliza en la presente incluye tanto una mujer perimenopáusica como
35 una mujer postmenopáusica como se define en la presente. La menopausia en estas mujeres puede

ser ya sea natural (tal como por la edad), quirúrgica (tal como eliminación de ambos ovarios), o inducida por tratamiento químico (tal como por tratamiento con antagonistas de estrógenos, por ejemplo, fulvestrant, raloxifeno, tamoxifeno, o toremifeno).

Los inventores de la presente descubrieron un nuevo tratamiento para síntomas vasomotores al administrar un agente activo que es un antagonista del TRPM8. Sin desear estar sujeto a ninguna teoría particular, los inventores de la presente creen que los antagonistas del TRPM8 utilizan los métodos de enfriamiento pasivo del cuerpo para reducir prospectivamente la temperatura corporal central. En uso, los inventores de la presente creen que los antagonistas del TRPM8 reequilibrarán la entrada sensorial, permitiendo un nuevo equilibrio a una temperatura corporal central ligeramente más baja y recién estabilizada, pero todavía normal. La necesidad del cuerpo de cambios termorreguladores excesivos se evitará y el calor que de otro modo se habría desplazado a la superficie de la piel en un bochorno tenderá a hacerse innecesario.

La presente descripción se dirige a 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 TRPM8. En algunas modalidades, el síntoma vasomotor son bochornos. En algunas modalidades, el sujeto es un humano. El sujeto puede ser masculino o femenino. Se contempla que los métodos se utilizarán para sujetos que son propensos a tener, tienen o se espera que tengan síntomas vasomotores, tal como bochornos. El sujeto que necesita el mismo puede sufrir de o anticiparse a sufrir de síntomas vasomotores relacionados con menopausia, con los síntomas o efectos de una condición médica, con los efectos secundarios de un tratamiento para una condición médica, o con cualquier otro desencadenante o causa de los síntomas vasomotores.

Los sujetos incluyen, pero no se limitan a, mujeres menopáusicas, sujetos que toman o se anticipan a tomar fármacos antiestrogénicos (como tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa), sujetos que se anticipan o han pasado por una cirugía, o sujetos que tienen o se anticipan a tener alguna otra condición o se someten o se anticipan a cualquier otro tratamiento que resulta en cambios en los niveles hormonales.

Los sujetos incluyen además, pero no se limita a, pacientes oncológicos. Por ejemplo, los sujetos pueden incluir aquéllos que se anticipan, o sufren o han sufrido tratamiento de cáncer, tal como a través de cirugía o terapia por radiación. Por ejemplo, los sujetos pueden incluir aquéllos que se anticipan, o se someten o han sido sometidos a terapia ablativa gonadal o terapia supresora hormonal gonadal. Cuando el sujeto está en tratamiento o ha sido sometido a un tratamiento para el cáncer, el tratamiento para cáncer puede ser un tratamiento que afecta los niveles hormonales del sujeto, por ejemplo, tratamiento de terapia hormonal para cáncer de mama, cáncer de ovarios, y cáncer de próstata. Los ejemplos de terapias hormonales para el cáncer

incluyen: antagonistas selectivos del receptor de estrógeno, que incluyen tamoxifeno (Nolvadex (marca registrada)), raloxifeno (Evista (marca registrada)), lasofoxifeno (Fablyn) y toremifeno (Fareston (marca registrada)); fármacos antiestrógenos que incluyen fulvestrant (Faslodex (marca registrada)); inhibidores de la aromatasa, incluyendo anastrozol (Arimidex (marca registrada)),
 5 letrozol (Femara (marca registrada)), vorozol (Rivizor), formestano (Lentaron), fadrozol (Afema) y exemestano (Aromasin (marca registrada)); agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), incluyendo goserelina (Zoladex (marca registrada)), leuprolida (Lupron (marca registrada)); bloqueadores de la hormona luteinizante (LH) incluyendo buserelina, leuprorelina (Prostap (marca registrada)), histrelina (Vantas (marca registrada)), deslorelina (Suprelorin (marca
 10 registrada)), nafarelina (Synarel (marca registrada)) y triptorelina (Decapeptyl (marca registrada)); anti andrógenos incluyendo flutamida (Drogenil (marca registrada)), nilutamida (Nilandron (E.U.A.) / Anandron (Canadá)) y bicalutamida (Casodex (marca registrada)); bloqueador de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) incluyendo degarelix (Firmagon (marca registrada)); y abiraterona (Zytiga (marca registrada)).

15 Los sujetos también incluyen, pero no se limitan a, sujetos que se anticipan o se han pasado a través de variaciones hormonales inducidas quirúrgicamente, tal como histerectomía, ooforectomía y orquiectomía.

La cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 se puede administrar como una composición que comprende el antagonista del TRPM8 y un portador farmacéuticamente aceptable.
 20 En ciertas modalidades, la composición es una composición farmacéutica.

La administración de una cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 o composición del mismo puede estar en una base según sea necesario o puede estar en un programa, tal como en un régimen de dosificación en curso. Por ejemplo, la cantidad efectiva se puede administrar según sea necesario, tal como inmediatamente tras detectar el inicio de los
 25 síntomas vasomotores, tal como un bochorno. La administración programada puede estar en un programa uniforme o en un programa no uniforme en donde la frecuencia de la administración se correlaciona con el ritmo circadiano de los síntomas vasomotores, ya sea en la población sintomática o del individuo tratado. Incluso si se utiliza la administración programada, es posible administrar el compuesto en una base según sea necesario si los síntomas vasomotores aún se experimentan. En
 30 algunas modalidades, la cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 o composición del mismo se administra diariamente, tal como una vez al día o dos veces al día. En algunas modalidades, el tiempo y la frecuencia de la administración se eligen para dirigir el tratamiento o prevención de los síntomas vasomotores (por ejemplo, bochornos) que ocurren en la noche (es decir, sudores nocturnos) como se describió en la presente. En ciertas modalidades, la cantidad efectiva de un
 35 antagonista del TRPM8 o composición del mismo se administra en la tarde, tal como un régimen de

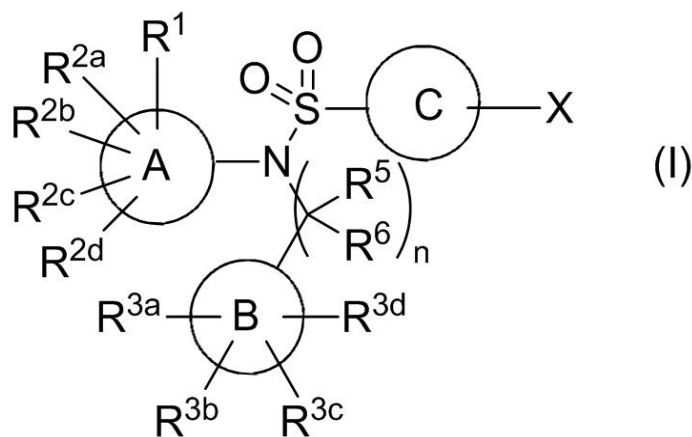
dosificación que comprende administración una vez al día en las tardes. En algunas modalidades, la cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 o composición del mismo se administra antes de la hora de dormir, tal como un régimen de dosificación que comprende administración una vez al día antes de la hora de dormir.

5 La administración del antagonista del TRPM8 o composición del mismo no se limita a ninguna vía de administración particular, tal como administración oral.

El antagonista del TRPM8 de la presente descripción no se limita a ningún compuesto particular o clase de compuestos. Los compuestos y clases de compuestos no mencionados específicamente pero que exhiben actividad antagonística del TRPM8 están dentro del alcance de la presente descripción. Ejemplos de antagonistas del TRPM8 incluyen, pero no se limitan a, sulfonamidas (US 8,987,445), sulfamidas (WO2010/080397), amidas (US 9,096,527), 2-aril oxazoles (US2014/0371276), 2-aril tiazoles (US2014/0371276), piperidinas espirocíclicas (WO2010/103381), derivados de naftilo (US 8,906,946), y derivados de bencimidazol (WO2010/144680), cuyas descripciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

10 Por ejemplo, el antagonista del TRPM8 se puede elegir de los compuestos de sulfonamida. En algunas modalidades, el compuesto de sulfonamida se representa por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula Química 1]



20 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,

10 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,

20 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 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) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros 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; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que se puede sustituir opcionalmente por 30 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; (h) halógeno; o (i) nitrilo,

35 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente (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 , halogenocicloalquilo de C_3-C_7 (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 hidroxí; (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 hidroxí; (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 y 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,

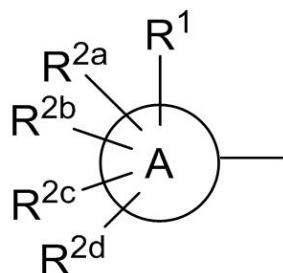
n es 0, 1 o 2;

- 5 X es (a) carboxi; (b) alcoxicarbonilo C₁-C₆; (c) hidrox-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.

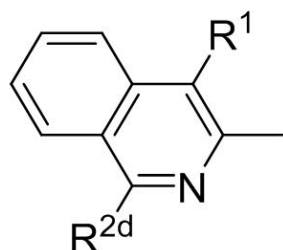
- 10 En una modalidad del compuesto de sulfonamida, una estructura parcial de la fórmula:

[Fórmula Química 2]



es un grupo de la fórmula:

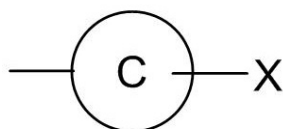
- 15 [Fórmula Química 3]



,

el Anillo B es benceno o piridina, y una estructura parcial de la fórmula:

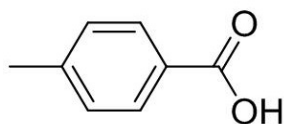
[Fórmula Química 4]



- 20

es un grupo de la fórmula:

[Fórmula Química 5]



,

en donde

R¹ es (a) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 halógenos;5 (b) cicloalquilo de C₃-C₇; (c) alcoxi de C₁-C₆; o (d) halógeno,R^{2d} es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 halógenos; (c) cicloalquilo de C₃-C₇; o (d) alcoxi de C₁-C₆,

10 R^{3a} y R^{3b} cada uno es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁-C₆ que se puede sustituir opcionalmente por 1 a 7 grupos seleccionados de cicloalquilo de C₃-C₇ (en donde el cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo de C₁-C₆ y halogenoalquilo de C₁-C₆), alcoxi de C₁-C₆, halogenoalcoxi de C₁-C₆, y halógeno; (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, 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, halogenoalcoxi de C₁-C₆, y

15 halógeno; o (e) halógeno,

R^{3c} y R^{3d} son hidrógeno,R⁵ y R⁶ son hidrógeno,

n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En ciertas modalidades, el compuesto de sulfonamida se selecciona del grupo que consiste de:

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,
25 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,
30 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,

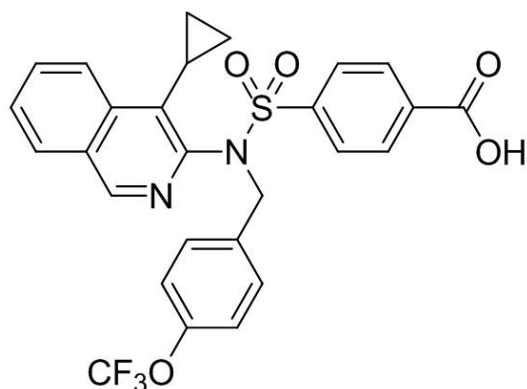
ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il){[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amino)sulfonil)benzoico,

5 ácido 4-{{[4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil}(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino}sulfonil}benzoico; y

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas modalidades, el compuesto de sulfonamida es un compuesto que tiene la fórmula:

10 [Fórmula Química 6]



(es decir, ácido 4-({[4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonil) benzoico) (de aquí en adelante se menciona como el "Compuesto A");

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de sulfonamida de la fórmula (I) se pueden sintetizar por los métodos conocidos por un experto en la técnica. Algunos de esos métodos se describen en, por ejemplo, la Patente de E.U.A. Nos. 8,987,445 y 9,096,527 y Publicación de Patente Internacional No. WO 2014/042238.

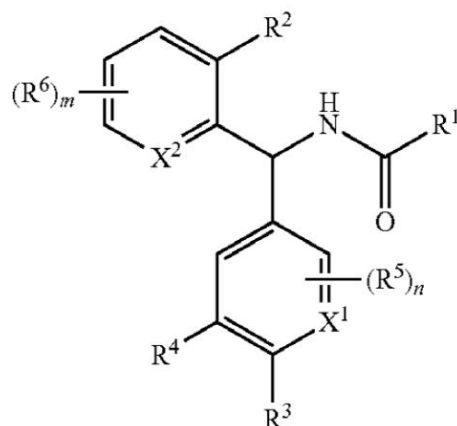
20 Aunque el mecanismo preciso de acción no se entiende por completo, se sabe que estos compuestos de sulfonamida no trabajan por medio de los mismos mecanismos como la mayoría de los otros tratamientos conocidos para los síntomas vasomotores. Como tal, los compuestos de sulfonamida son adecuados para usarse como un tratamiento único o tratamiento adicional para tratar o prevenir síntomas vasomotores o en combinación con otros agentes activos conocidos por producir síntomas vasomotores como un efecto secundario para reducir al mínimo o eliminar este efecto secundario. En algunas modalidades, el antagonista del TRPM8 se elige de los compuestos de sulfonamida representados por la fórmula (I), tal como el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y tratar o prevenir síntomas vasomotores como se

25

describe en la presente incluye disminuir la temperatura corporal central de un sujeto, tal como una disminución de aproximadamente 0.5°C a aproximadamente 1°C, aproximadamente 0.5°C a aproximadamente 1.5°C, o aproximadamente 0.5°C a aproximadamente 2°C, tal como hasta 0.5°C, hasta 1°C, hasta 1.5°C, o hasta 2°C, o cualquier número entre las mismas.

- 5 Además, por ejemplo, el antagonista del TRPM8 se puede elegir de los compuestos de amida. En algunas modalidades, el compuesto de amida se representa por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula Química 7]



- 10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un estereoisómero del mismo o una mezcla de los mismos,

en donde:

m es 0, 1, 2 o 3;

- 15 n es 0 o 1;

X^1 es $C(R^4)$;

X^2 es N;

- R^1 es $C_{1-6}alq$ o un enlace directo, $C_{1-2}alq$ -enlazado, $C_{1-2}alqO$ -enlazado, anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-, 4-, 5-, 6- o 7- miembros o anillo bicíclico de 7-, 8-, 9-, 10- u 11- miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que no contienen más de un átomo de O o S, el $C_{1-6}alq$ y el anillo están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, $C_{1-6}alq$, $C_{1-6}alqOH$, $C_{1-6}alq-(C=O)R^a$, $C_{1-6}alq-C(=O)OR^a$, $C_{1-4}haloalq$, ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-OC_{2-6}alqNR^aR^a$, $-OC_{2-6}alqOR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}alqNR^aR^a$ y $-NR^aC_{2-6}alqOR^a$, en
- 20
- 25

- donde el anillo está adicionalmente sustituido por 0 o 1 anillo monocíclico de 3-, 4-, 5-, 6- o 7- miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado enlazado directamente, enlazado con SO_2 , enlazado con C (=O) o enlazado con CH_2 que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, pero que no contienen más de un átomo de O o S, y están sustituidos por
- 5 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, oxo, C_{1-6}alq , $\text{C}_{1-4}\text{haloalq}$, ciano, nitro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, y $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$;
- R^2 es -F o $-\text{CF}_3$;
- R^3 es $-\text{OCF}_3$ o $-\text{CF}_3$;
- 10 R^4 es independientemente, en cada caso, H, C_{1-6}alq , $-\text{C}_{1-3}\text{haloalq}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alq}$, $-\text{OC}_{1-3}\text{haloalq}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alq})\text{C}_{1-6}\text{alq}$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{alq}$, $-\text{NC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{alq}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alq})\text{C}_{1-6}\text{alq}$, F, Cl, Br, CN, OH o NH_2 ; o R^3 y R^4 juntos forman un puente insaturado de cuatro átomos que contiene 0 o 1 átomos de N, en donde el puente está sustituido por 0, 1 o 2 sustituyentes R^5 ;
- R^5 es independientemente, en cada caso, halo, OR^a , CH_3 o CF_3 ;
- 15 R^6 es F, C_{1-6}alq , u OR^a ;
- R^a es independientemente, en cada caso, H o R^b ; y
- R^b es independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo o C_{1-6}alq , el fenilo, bencilo y C_{1-6}alq están sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, oxo, C_{1-4}alq , $\text{C}_{1-3}\text{haloalq}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{alq}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}_{1-4}\text{alq}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{haloalq}$, $-\text{NHC}_{1-4}\text{alq}$, y $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alq})\text{C}_{1-4}\text{alq}$.
- 20 En ciertas modalidades, el compuesto de amida se selecciona del grupo que consiste en:
- (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-oxo-
- 25 1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- (S)-N-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- (S)-5-fluoro-N-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 (S)-N-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- ácido (S)-6-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)(3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamoil)nicotínico;
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un tautómero de los mismos,
- 35 una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, y una mezcla de los mismos.

En algunas modalidades, el antagonista del TRPM8 se elige de los compuestos de sulfonamida, tal como los de la fórmula (I), tal como el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y la cantidad efectiva para administración oral se elige de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, tal como de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg por día o cualquier cantidad entre los mismos. En algunas modalidades, el antagonista del TRPM8 se elige de los compuestos de sulfonamida, tal como los de la fórmula (I), tal como el Compuesto A, y la cantidad efectiva para administración oral es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg por día. La cantidad efectiva del antagonista del TRPM8 puede variar y puede depender de un número de factores, tal como el agente activo específico, el tipo de composición o forma de dosificación, la vía de administración seleccionada, y el sujeto bajo tratamiento, incluyendo factores tales como edad, peso, sexo, condición médica del sujeto.

En algunas modalidades, el antagonista del TRPM8 se elige de los compuestos de sulfonamida, tal como los de la fórmula (I), tal como el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y la cantidad efectiva del antagonista del TRPM8 o composición del mismo se administra en una base según sea necesario, tal como inmediatamente después de la detección del inicio de los síntomas vasomotores, tal como bochorno, o en un régimen de dosificación en curso. En algunas modalidades, el antagonista del TRPM8 se elige de los compuestos de sulfonamida, tal como los de la fórmula (I), tal como el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y la cantidad efectiva del antagonista del TRPM8 o composición del mismo se administra diariamente, por ejemplo, una vez al día, como una vez al día por las tardes. En algunas modalidades, la cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 o composición del mismo se administra diariamente, tal como una vez al día. En algunas modalidades, el antagonista del TRPM8 se elige de los compuestos de sulfonamida, tal como los de la fórmula (I), tal como el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el tiempo y la frecuencia de la administración se eligen para dirigir el tratamiento o prevención de los síntomas vasomotores (por ejemplo, bochornos) que ocurren durante la noche (es decir, sudores nocturnos) como se describió en la presente.

Uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar con el antagonista del TRPM8, tal como en una terapia de combinación. La administración de los diferentes agentes activos se puede llevar a cabo en una sola composición, por medio de la administración concurrente de los diferentes agentes activos en diferentes composiciones, o por medio de la administración secuencial de los diferentes agentes activos.

Los ejemplos de agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes activos para tratar o prevenir los síntomas vasomotores o útiles para el tratamiento de otros signos y síntomas de variación hormonal, tal como estrógeno, modulador del receptor de estrógeno, agonista de estrógeno, modulador del receptor de andrógeno, hormona peptídica, agente sedante, hipnótico, ansiolítico, antipsicótico, antiansiedad, tranquilizantes menores, benzodiazepina, barbiturato, agonista de serotonina (5-HT), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), antagonista de 5HT-2, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, anticonceptivo oral, progesterona, progestina, inhibidor de la monoaminoxidasa, mezcla de carbohidratos y similares, o método físico tal como un agente refrescante. Otros ejemplos de agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, estrógeno, progesterona, clonidina, venlafaxina, acetato de megestrol, mirtazapina, un antiinflamatorio no esteroideo, tal como acetaminofeno, alprostadil, aspirina, diclofenaco, etodolac, ibuprofeno, indometacina, ketoprenen , ketorolaco trometamina, misoprostol, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, espironolactona, espironolactona con hidroclorotiazida o trovafloxacin; un corticosteroide; un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, como celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, meloxicam, flosulide, nimesulide, MK-663, NS 398, DuP 697, SC-58125, SC-58635, o RS 57067, adinazolamina, abiraterona, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, anastrozol, bentazepam, benzoctamina, bicalutamida, brotizolam, bupropion, buserelina, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clometerona, clomipramina, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, ciprazepam, degarelix, delmadinona, desipramina, deslorelina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, droloxifeno, estazolam, estradiol, estrógeno, etclorvinol, etomidato, exemestano, fadrozol, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, flutamida, fluvoxamina, fluoxetina, formestano, fosazepam, fulvestrant, glutetimida, goserelin, halazepam, histrelina, hidroxizina, idoxifeno, imipramina, lasofoxifeno, leuprolida, lito, letrozol, leucina, leuprolida, leuprorelina, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nafarelina, nafoxidina, nefazodona, nitromifeno, nilutamida, nisobamato, nitrazepam, nociceptina, nortriptilina, ormeloxifeno, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, progesterona, prometazina, propofol, protriptilino, quazepam, raloxifeno, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, tamoxifeno, temazepam, tioridazina, toremifeno, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, trioxifeno, triazolam, triptorelina, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, valproato, venlafaxina, vorozole, zaleplon, zolazepam, zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismo, y similares, así como mezclas y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antagonistas selectivos del receptor de estrógeno,

que incluyen tamoxifeno (Nolvadex (marca registrada)), raloxifeno (Evista (marca registrada)) y toremifeno (Fareston (marca registrada)); fármacos antiestrógenos que incluyen fulvestrant (Faslodex (marca registrada)); inhibidores de la aromatasa, incluyendo anastrozol (Arimidex (marca registrada)), letrozol (Femara (marca registrada)) y exemestano (Aromasin (marca registrada));

5 agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), que incluyen goserelina (Zoladex (marca registrada)), leuprolida (Lupron (marca registrada)); bloqueadores de la hormona luteinizante (LH) que incluyen buserelina, leuprorelina (Prostap (marca registrada)), histrelina (Vantas (marca registrada)) y triptorelina (Decapeptyl (marca registrada)); anti andrógenos, incluyendo flutamida (Drogenil (marca registrada)) y bicalutamida (Casodex (marca registrada));

10 bloqueador de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), incluyendo degarelix (Firmagon (marca registrada)); y abiraterona (Zytiga (marca registrada)).

En algunas modalidades, la presente descripción incluye una composición que comprende una cantidad efectiva de un antagonista del TRPM8 para tratar o prevenir los síntomas vasomotores y un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, la composición es

15 una composición farmacéutica. La composición se puede utilizar con un portador inerte adecuado para cada método de administración, y se puede formular en preparaciones convencionales (por ejemplo, tabletas, gránulos, cápsulas, polvo, solución, suspensión, emulsión, inyección, infusión, etc.). Como dicho portador, se puede mencionar, por ejemplo, un aglutinante (por ejemplo, goma arábica, gelatina, sorbitol, polivinilpirrolidona, etc.), un excipiente (por ejemplo, lactosa, azúcar,

20 almidón de maíz, sorbitol, etc.), un lubricante (estearato de magnesio, talco, polietilen glicol, etc.), un desintegrador (por ejemplo, almidón de papa, etc.) y similares, que son farmacéuticamente aceptables. Cuando la composición se utiliza como una solución de inyección o una solución de infusión, se puede formular al utilizar, por ejemplo, agua destilada para solución salina fisiológica para inyección, solución de glucosa acuosa, etc. En ciertas modalidades, la presente descripción

25 incluye un 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. También en ciertas modalidades, la presente descripción incluye un uso de un antagonista del TRPM8 en una preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de síntomas vasomotores.

30 Se debe entender que la descripción anterior así como los ejemplos que siguen se destinan para ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a los cuales pertenece la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Evaluación del Antagonista del TRPM8 en la Temperatura Corporal Central en Ratas

5

Métodos: El Compuesto A (0.3 y 3 mg/kg) o vehículo se administró oralmente a ratas SD vírgenes de tratamiento (n=6). La temperatura rectal se midió antes de 1, 2, 3 y 6 horas después de la administración. Se calculó AUC de 0 a 6 horas y se analizó estadísticamente.

Resultados: Como se muestra en la figura 1, el Compuesto A redujo significativamente la temperatura rectal en comparación con el vehículo ($P<0.01$). La disminución máxima en la temperatura rectal se observó a las 2 horas después de la administración de 3 mg/kg y su amplitud fue 0.82°C. La temperatura rectal antes de la administración oral estaba entre 37.0°C a 37.8°C.

15

EJEMPLO 2

Estudio de fase I, Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo para Evaluar la Seguridad, Tolerancia y Farmacocinética de Múltiples Dosis de Compuesto A en Mujeres que Experimentan Síntomas Vasomotores

20

Diseño del estudio: Éste fue un estudio de Fase Ib, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El diseño de estudio se ilustra en la figura 2. Después de la visita de Evaluación inicial, los sujetos elegibles recibieron un monitor de eventos de actigrafía (reloj) para registrar episodios de parpadeo como eventos de Síntomas Vasomotores (VMS) durante un período de 2 semanas durante la Evaluación, con el fin de confirmar los criterios de elegibilidad de VMS (> 7 VMS / día en promedio durante 2 semanas). Los sujetos pueden ser obligados a regresar al sitio durante el periodo de Evaluación para leer o cambiar el monitor de eventos de actigrafía. Los sujetos considerados elegibles después de la revisión de los datos de VMS fueron invitados a asistir a la unidad de investigación Clínica (CRU) durante un período residencial de 16 días, incluyendo 14 días de la administración del Producto Medicinal en Investigación (IMP). A los sujetos se les admitió a la CRU 1 día antes de la dosificación (Día -1). No se administró medicamento en el Día -1. En el Día 1, los sujetos que cumplieron los criterios de elegibilidad del estudio se aleatorizaron para recibir un nivel de dosis ya sea del Compuesto A (6 sujetos) o un placebo coincidente (2 sujetos) en una manera de doble ciego. El tratamiento aleatorizado se administró una vez en la noche, iniciando en el Día 1, durante una duración total de 14 días.

35

Los niveles de dosis anticipados del Compuesto A que se van a administrar es 50 mg

para la Cohorte 1, 200 mg para la Cohorte 2 y 400 mg para la Cohorte 3. El progreso al siguiente nivel de dosis y la selección de la dosis que se va a administrar en la Cohorte 2 y Cohorte 3 se basa en datos de seguridad y tolerancia emergentes y los datos de temperatura corporal central disponibles de la cohorte de dosis anterior. Si se cumplen los criterios de parada de escalada de dosis, entonces se reduce la dosis para la cohorte subsiguiente. La dosis potencial más baja que se va a evaluar es 10 mg y la dosis máxima para el estudio no excede 400 mg. Las tres cohortes se dosifican secuencialmente con una cuarta cohorte adicional que se dosifica, si es necesario, para investigar otros niveles de dosis.

Los sujetos son dados de alta de la CRU después de que todos los procedimientos posteriores a la dosis de 24 horas se completan en la tarde del Día 15 o temprano en la mañana del Día 16 si los sujetos lo consideran más conveniente, y regresan para una visita de seguimiento el Día 21. La duración total de la participación para cada sujeto es un máximo de 63 días (desde la visita de Evaluación inicial en el Día -42 al seguimiento el Día 21).

Puntos finales:

Evaluaciones primarias

· Seguridad y tolerancia: Signos vitales, parámetros de ECG, evaluaciones de laboratorio clínico, examen físico, eventos adversos y evaluación de la tolerancia general

Evaluación secundaria

· Evaluaciones farmacocinéticas

Evaluación de la temperatura corporal central

· Cambio de la línea de base en la temperatura corporal central.

Evaluaciones exploratorias

· Frecuencia de VMS y evaluaciones del sueño.

· Estado de ánimo y calidad subjetiva del sueño

Cincuenta (50) mg del Compuesto A se administraron a las mujeres que experimentan Síntomas Vasomotores (VMS), y como las evaluaciones mencionadas anteriormente, se examinaron una Frecuencia del VMS y una evaluación de la temperatura corporal central.

Para la Frecuencia del VMS, se observó un cambio en el valor medio observado en la frecuencia de los Síntomas Vasomotores (VMS) a lo largo del tiempo dentro de las 24-horas después de la primera dosis durante los 14 días del periodo de tratamiento. En la presente un VMS moderado y se contó un VMS severo como una frecuencia del VMS. El valor medio observado en la frecuencia de VMS en cada uno de los Días de Visita se resume en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Día de visita	Valor Medio Observado	
	Placebo	Compuesto A
Línea Base	14.8	11.2
Día 1	13.5	11.7
Día 2	11.3	6.0
Día 3	9.2	4.7
Día 4	9.3	4.7
Día 5	9.0	2.7
Día 6	8.3	2.8
Día 7	9.8	3.0
Día 8	7.8	3.3
Día 9	7.3	1.3
Día 10	8.3	3.2
Día 11	8.7	2.8
Día 12	6.5	2.7
Día 13	7.0	2.3
Día 14	8.3	2.3

Cada uno de los Valores Medios Observados en la frecuencia de VMS para el Placebo y el Compuesto A se trazaron como se muestra en la figura 3. En la figura 3, cada uno de los triángulos o cuadrados muestran el resultado para 50 mg del Compuesto A o Placebo, respectivamente. Como se muestra en la figura 3, el Compuesto A redujo la frecuencia de VMS significativamente y el Compuesto A tuvo un efecto inmediato porque el efecto de reducción de la frecuencia de VMS se mostró en el Día 2 o más tarde, principalmente, dentro de unos pocos días de la administración, en comparación con el estrógeno o el Inhibidor selectivo de la Recaptación de Serotonina, como la Paroxetina.

Para la evaluación de la temperatura corporal central, un cambio de la línea de base en la temperatura corporal central de los sujetos se observó a lo largo del tiempo dentro de las 24 horas posteriores a la dosis en la Visita 1, 7, 10 o 14. Los resultados de la prueba se muestran en la figura 4. Cada cuadrado, triángulo, círculo abierto o círculo cerrado muestra los resultados en el Día de visita 1, 7, 10 o 14, respectivamente. Como se muestra en la figura 4, el Compuesto A mostró una reducción significativa de la temperatura corporal central.

Otras modalidades de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y práctica de la invención descrita aquí. Se pretende que la especificación y ejemplos sean considerados como ilustrativos únicamente, con un alcance y esencia verdaderos de la invención siendo indicados por las siguientes reivindicaciones.