(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 976 964**

(51) Int. Cl.:

A61L 9/01 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 13/00 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2019** **PCT/EP2019/061513**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2020** **WO20224754**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2019** **E 19719760 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024** **EP 3965834**

(54) Título: **Uso de una composición que contrarresta el mal olor y método del mismo**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2024

(73) Titular/es:

CHEMCOM S.A. (100.0%)
Route de Lennik, 802
1070 Brussels, BE

(72) Inventor/es:

VEITHEN, ALEX;
CHATELAIN, PIERRE y
QUESNEL, YANNICK

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 976 964 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de una composición que contrarresta el mal olor y método del mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que contrarresta el mal olor o el mal sabor. En particular, la invención se refiere a un atenuador o supresor de malos olores o malos sabores a tierra, a rancio y/o a moho. La invención también se refiere al uso de dicha composición y atenuador o supresor, para atenuar o suprimir malos olores o malos sabores, en particular, malos olores y malos sabores a tierra, a rancio y/o a moho.

Antecedentes de la invención

La nota olfativa terrosa se describe como el olor a una tierra recién excavada. Si bien puede ser un componente de algunos olores habitualmente considerados agradables, tal como el petricor (el olor típico que acompaña a las primeras lluvias después de un período de calor), también es constitutivo de olores a moho o a humedad que se citan más bien como desagradables.

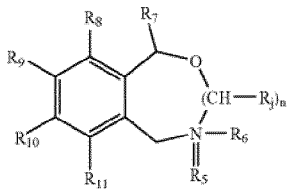
La nota terrosa puede obtenerse mediante diferentes sustancias químicas, en las que la geosmina ((4*S*,4a*S*,8a*R*)-4,8a-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,-octahidronaftalen-4a-ol, $C_{12}H_{22}O$, CAS 19700-21-1) es probablemente la más típica. Otras moléculas de origen natural, tales como, pero sin limitación, 2-metilisoborneol, 2-etilfencol, huminol, ambrinol o compuestos sintéticos tales como, pero sin limitación, terranol, también poseen la típica nota terrosa. Asimismo, mezclas más complejas, como el aceite de pachulí, divulgan un aspecto terroso. Estos diferentes compuestos y mezclas pueden poseer notas olfativas adicionales descritas como alcanforadas, terpénicas, amaderadas, ambarinas, almizcladas, con respecto al compuesto o mezcla considerados.

La nota terrosa obtenida por productos naturales o sintéticos puede corresponder a un problema en diferentes contextos. A menudo se señala que dos compuestos, la geosmina y el 2-metilisobomeol, son los principales culpables del mal olor o mal sabor a moho. La nariz humana es particularmente sensible a estos compuestos, con un umbral de detección tan bajo como 10 ng/l y 25 ng/l para la geosmina y el 2-metilisoborneol, respectivamente. Se presentan como metabolitos de estreptomicetos, cianobacterias o mohos que crecen en ambientes húmedos o directamente en el agua. Ninguno de los compuestos se considera tóxico por sí solo, pero su presencia se interpreta como un indicio de contaminación. Son responsables del típico olor a humedad/moho que se encuentra en sótanos húmedos o en edificios que presentan un problema de humedad y, por lo tanto, se consideran una molestia olfativa.

Ambas moléculas también pueden ser responsables del mal sabor del agua potable contenida en depósitos o conductos. Incluso después de una etapa de limpieza con agua que habría eliminado los contaminantes biológicos, la geosmina y/o el 2-metilisoborneol restantes aún podrían tener un efecto repulsivo en los consumidores humanos. También pueden producirse contaminaciones con estas moléculas de olor terroso durante el proceso de fabricación de otras bebidas tales como vino o cerveza, lo que confiere al producto un sabor desagradable. Asimismo, la geosmina y el 2-metilisoborneol pueden acumularse en la carne de los peces criados en estanques, lo que produce un olor que hace que la carne del pescado sea inaceptable para los consumidores, aunque representa una valiosa fuente de alimento.

Otros compuestos que se usan en perfumería también poseen la típica nota olfativa terrosa junto con otros matices que resultan más interesantes para las composiciones de perfumes. Por lo tanto, la nota terrosa puede constituir una limitación para su uso en la creación de fragancias.

El documento US 2006/160789 A1 divulga el uso de al menos un compuesto de fórmula general (I):



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de la tolerancia aguda a las morfinas o la hiperalgesia causada por morfinas, en un individuo que ha recibido una administración de un analgésico de morfina.

El documento WO 2016/154503 A1 divulga composiciones farmacéuticas orales adecuadas para masticar, chupar o disolución bucal que comprenden cápsulas de gel blando y rellenos líquidos, métodos para preparar las mismas y

métodos para tratar sujetos que lo necesiten con dichas cápsulas. En particular, se describen composiciones farmacéuticas orales que comprenden cápsulas de gel blandas masticables, chupables o solubles con diversas composiciones de relleno fluidas.

Por lo tanto, es interesante identificar medios para contrarrestar el carácter oloroso desagradable provocado por la nota olfativa terrosa.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que un compuesto previamente descrito como un potente analgésico (Cohen y Hernandez, J. Int Med Res, 1976, 4, págs. 138-143), concretamente nefopam, se puede usar como agente que contrarresta el mal olor, en particular para contrarrestar malos olores a tierra, a rancio y/o a moho, o malos sabores a tierra, a rancio y/o a moho.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso, como se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto, de una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o uso de una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, como agente que contrarresta el mal olor, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para contrarrestar los malos olores, como se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto, que comprende: poner en contacto un sitio que comprende un mal olor o un sitio que se volverá maloliente con una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o poner en contacto un sitio que comprende un mal olor o un sitio que se volverá maloliente con una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un producto de consumo, industrial o textil, como se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto, para refrescar, reducir, suprimir o eliminar malos olores, en donde dicho producto comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

Las reivindicaciones independientes y dependientes exponen rasgos particulares y preferidos de la invención. Las características de las reivindicaciones dependientes se pueden combinar con los rasgos de las reivindicaciones independientes u otras dependientes según corresponda.

La presente invención se describirá ahora con más detalle. En los siguientes párrafos, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier rasgo indicado como preferido o ventajoso puede combinarse con cualquier otro rasgo o rasgos indicados como preferidos o ventajosos.

Descripción detallada de la invención

Al describir los compuestos y procesos de la invención, los términos usados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, salvo que el contexto indique otra cosa.

Como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen referencias tanto en singular como en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos y expresiones "que comprende", "comprende" y "compuesto por", como se usan en el presente documento, son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene", y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos o etapas del método adicionales y no citados. Los términos y expresiones "que comprende", "comprende" y "compuesto por" también incluyen el término "que consiste en".

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, tiene por objeto abarcar variaciones de +/-10 % o

menos, preferentemente +/-5 % o menos, más preferentemente de +/-1 % o menos y aún más preferentemente de +/-0,1 % o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que dichas variaciones sean adecuadas para aplicar en la invención divulgada. Debe entenderse que el valor al que se refiere el modificador "aproximadamente" también se divulga específica y preferentemente.

Como se usa en el presente documento, el término "y/o", cuando se usa en una lista de dos o más elementos, significa que uno cualquiera de los elementos enumerados se puede emplear por sí solo o se puede emplear cualquier combinación de dos o más de los elementos enumerados. Por ejemplo, si se describe que una lista comprende el grupo A, B y/o C, la lista puede comprender A solo; B solo; C solo; A y B en combinación; A y C en combinación, B y C en combinación; o A, B y C en combinación.

La mención de intervalos numéricos por puntos finales incluye todos los números enteros y, en los casos en los que sea apropiado, fracciones subincluidos dentro de ese intervalo (por ejemplo, 1 a 5 puede incluir 1, 2, 3, 4 cuando se hace referencia a, por ejemplo, una serie de elementos, y también puede incluir 1,5, 2, 2,75 y 3,80, al referirse a, por ejemplo, mediciones). La mención de los puntos finales también incluye los valores de los puntos finales en sí (por ejemplo, de 1,0 a 5,0 incluye tanto 1,0 como 5,0). Cualquier intervalo numérico mencionado en el presente documento pretende incluir todos los subintervalos subincluidos en el mismo.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las expresiones "en una sola realización" o "en una realización" en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización, pero podrían. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como resultará evidente para un experto en la técnica a partir de esta divulgación, en una o más realizaciones.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos usados para divulgar la invención, incluidos los términos técnicos y científicos, tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Por medio de una guía adicional, se incluyen definiciones de las expresiones y los términos usados en la descripción para apreciar mejor la enseñanza de la presente invención.

Los enunciados (rasgos) y realizaciones preferidos de las composiciones, compuestos, usos y métodos de esta invención se establecen a continuación en el presente documento. Cada declaración y realización de la invención así definida puede combinarse con cualquier otro enunciado y/o realización a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier rasgo indicado como preferido o ventajoso puede combinarse con cualquier otro rasgo o rasgos o enunciados indicados como preferidos o ventajosos.

La invención comprende el uso de una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o uso de una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, como agente que contrarresta el mal olor, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

La presente invención se refiere al uso de una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, para modificar, suprimir, reducir, disminuir, enmascarar y/o bloquear percepción sensorial de malos olores en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En una realización del uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento, dicho mal olor es un mal olor a tierra, a rancio y/o a moho.

En una realización del uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento, dicho mal olor es mal olor a tierra.

En una realización del uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el nefopam es una base libre de (*R*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En una realización del uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el agente causante del mal olor comprende geosmina.

En una realización del uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el agente causante del mal olor comprende 2-metilisoborneol.

La presente invención también se refiere a un método para contrarrestar los malos olores que comprende: poner en

contacto un sitio que comprende un mal olor o un sitio que se volverá maloliente con una cantidad eficaz contrarrestante de una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o poner en contacto un sitio que comprende un mal olor o un sitio que se volverá maloliente con una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

La presente invención también se refiere a un método para modificar, suprimir, reducir, disminuir, enmascarar y/o bloquear la percepción sensorial de los malos olores, que comprenden la etapa de poner en contacto un sitio con una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo, o un solvato de las mismas, o con una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, dicho sitio se selecciona de aire, una superficie, un líquido o una fuente de malos olores, preferentemente dicho sitio es el aire.

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, dicho mal olor es un mal olor a tierra, a rancio y/o a moho.

La invención también se refiere a un método para contrarrestar malos olores a tierra, a rancio y/o a moho que comprende el uso de una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o de una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, dicho mal olor es mal olor a tierra.

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, se usa una base libre de (*RS*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina (número de registro CAS 13669-70-0).

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, se usa una base libre de (*R*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina (número de registro CAS 91463-82-0).

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el agente causante del mal olor comprende geosmina.

En una realización del método como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el agente causante del mal olor comprende 2-metilisoborneol.

La invención también se refiere al uso de un producto de consumo, industrial o textil para refrescar, reducir, suprimir o eliminar malos olores, en donde dicho producto comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, como agente que contrarresta el mal olor, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

En una realización del uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el producto de consumo, industrial o textil se usa como ambientador.

En un primer aspecto, la invención proporciona el uso de una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o el uso de una composición que contrarresta el mal olor y/o el mal sabor que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

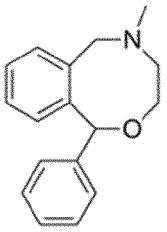
El nefopam es un conocido fármaco analgésico de acción central, no opioide ni esteroideo, derivado de la benzoxazocina no sedante, desarrollada y conocida en la década de 1960 como fenazocina (Bassett JR, Cairncross KD, Hacket NB, Story M.; Br J Pharmacol. 1969; 37:69-78). A principios de la década de 1970, el nefopam se desarrolló como antidepresivo y también se usó como miorrelajante para el tratamiento de la espasticidad. Pronto se reconoció

la propiedad analgésica adicional y, aunque el mecanismo de la analgesia no se comprende completamente, parece que el nefopam es un analgésico no opioide de acción central que inhibe la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina. Como consecuencia, el nefopam se ha usado ampliamente en muchos países para el tratamiento del dolor agudo y crónico, maligno y no maligno. Además, generalmente se considera que el nefopam es seguro y bien tolerado.

La presente composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, o un polimorfo o un hábito cristalino de las mismas, o un solvato de las mismas, es una composición que contrarresta el mal olor y, por lo tanto, es no terapéutica.

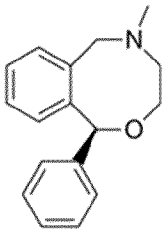
La expresión "base libre" en el presente documento se refiere a nefopam como distinto de cualquier sal del mismo, es decir, desprovisto, o esencialmente desprovisto, de sales de adición de nefopam.

Se puede usar la base libre de nefopam racémico (compuesto de fórmula (I): ((*RS*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, número de registro CAS 13669-70 -0), así como su enantiómero individual (-)-nefopam que se muestra a continuación en la fórmula (III) y una mezcla de los mismos.



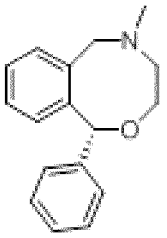
(I)

Por lo tanto, la base libre de nefopam puede usarse como una mezcla de sus dos enantiómeros: (+)-nefopam y (-)-nefopam que se muestran a continuación con las fórmulas (II) y (III), respectivamente:



(II)

Base libre de (*S*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina ((+)-nefopam: número de registro CAS 110011-82-0), y



(III)

base libre de (*R*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina ((-)-nefopam: número de registro CAS 91463-82-0).

Debe entenderse que (-)-nefopam o la mezcla racémica (es decir, una relación 1:1 de ambos enantiómeros) que se toma por separado se puede usar para cumplir los fines de la invención.

La invención también se refiere al uso de la composición y los compuestos definidos anteriormente como ingredientes que contrarrestan el mal olor y/o el mal sabor, preferentemente como ingredientes que contrarrestan el mal olor, por ejemplo, para modificar, suprimir, reducir, disminuir, enmascarar o bloquear la percepción sensorial de los malos olores

y/o malos sabores, preferentemente los malos olores.

"Mal olor" u "olor no deseado" se refiere a compuestos generalmente ofensivos o desagradables para la mayoría de las personas.

A "mal sabor", como se define en el presente documento, se le dará su significado ordinario e incluirá sabores que son no deseados o son desagradables para la mayoría de las personas.

El "bloqueo de olores" se refiere a la capacidad de un compuesto de embotar el sentido del olfato humano.

"Enmascaramiento de olores" se refiere a la capacidad de un compuesto con un olor agradable o no ofensivo que se dosifica de manera que limita la capacidad de detectar un compuesto maloliente.

Los expertos en la técnica también reconocerán que el nefopam puede existir en muchos estados de protonación diferentes, dependiendo, entre otras cosas, del pH de su entorno. La invención se refiere al uso de la forma de base libre de nefopam racémico y/o ((-)-nefopam.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende nefopam y una o más moléculas de disolvente tales como alcoholes (por ejemplo, etanol), cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del nefopam o una sal, o solvato del mismo, de existir en más de una forma o estructura cristalina.

El término "sales", como se usa en el presente documento, significa las formas de sal que el nefopam es capaz de formar. Las sales pueden formarse a partir de la adición de ácido de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos a centros básicos, típicamente amina. Los ejemplos de dichos ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohalógenos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxibenzoico), p-aminosalicílico y similares. Las sales de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Debe entenderse que las composiciones del presente documento también comprenden nefopam racémico y/o el ((-)-nefopam puede comprender combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos. Los aniones preferibles para formar sales de adición de ácidos son acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, palmoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietyoduro y similares. En la presente invención, se usa una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, desprovistas de cualquier sal de las mismas.

La presente invención también se refiere a métodos para modificar, suprimir, reducir, disminuir, enmascarar y/o bloquear la percepción sensorial de malos olores o malos sabores, que comprenden la etapa de poner en contacto un sitio tal como el aire, una superficie o la fuente del mal olor, con una cantidad eficaz de base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o de una composición para su uso de acuerdo con la invención.

De acuerdo con cualquier realización de la invención, el mal olor o mal sabor contrarrestado por la base libre de nefopam racémico, la base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición como se describe en el presente documento es de tipo terroso, mohoso y/o rancio. En la Tabla 1 se muestra una lista no exhaustiva de compuestos que presentan una nota terrosa, mohosa y/o rancia.

Tabla 1

Nombre común	Nombre químico	Bibliografía
Geosmina	4,8a-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-4a-ol	Buttery R.G. y Garibaldi J.A. (1976) Geosmin and methylisoborneol in garden soil. *J.Agric.Food Chem.* 24,1246-7
Aceite de pachulí		Sunderkötter A, Lorenzen S., Tacke R., Kraft P. (2010) Novel Silicon-Based Patchouli Odorants of the Trialkyl(1-hydroxy-1-methylethyl)silane Type: Design, Synthesis, and Olfactory Properties *Chem. Eur. J.* 16, 7404 -21
2-etilfencol	6-etil-1,5,5-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-6-ol	Polak E, Trotier D et Baliguet (1978) Odor similarities in structurally related odorants *Chem. Senses Flav.* 3, 369-80
2-metilisoborneol	1,2,7,7-Tetrametilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol	Buttery R.G. y Garibaldi J.A. (1976) Geosmin and methylisoborneol in garden soil. *J.Agric.Food Chem.* 24,1246-7
Metil geosmina	4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-4a-ol	Picco C., Gavazzo P., Firestein S., Mennini A. (1998) Response of isolated olfactory receptor sensory neurons to odorants. In Neuronal Circuits and Networks. Nato ASI series, series F Computer and Systems sciences Vol 167, págs. 85-93
Huminol	8-etil-1,5-dimetilbiciclo[3.2.1]octan-8-ol	Brunke E.-J. and Sruwe H. C-8-substituted 1,5-dimethyl-bicyclo [3.2.1]-octane-8-ols *US patent 4,582,945*
Ambrinol S	(2R, 4aR)-(+)-2,5,5-Trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-ol	Naegeli P. and Win-Hahersack Y (1992) Enantiodifferentiation of odour perception of a-ambrinols *Tetrahedron Assymetry 3,* 221-2
Ambrinol R	(2S, 4aS)-(-)-2,5,5-Trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-ol	Naegeli P. and Win-Hahersack Y (1992) Enantiodifferentiation of odour perception of a-ambrinols *Tetrahedron Assymetry 3,* 221-2
Ambrinol racémico	2,5,5-trimetil-1,3,4,4a,6,7-hexahidronaftalen-2-ol	Naegeli P. Process for the manufacture of alpha-ambrinol *US patent 5,196,613*

La presente invención también abarca el uso como se describe en el presente documento de un producto de consumo, industrial o textil que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, como se describe en el presente documento o una composición como se describe en el presente documento.

Una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, se pueden incorporar en todo tipo de composiciones y productos de consumo, industriales o textiles que estén diseñados para refrescar, reducir, suprimir o eliminar malos olores y/o malos sabores y más particularmente malos olores que contienen una nota terrosa o mohosa y/o rancia.

Se entiende que la cantidad eficaz que contrarresta el mal olor o mal sabor significa la cantidad de la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, empleada en un producto funcional que es organolépticamente eficaz para reducir un mal olor o mal sabor determinado mientras se reduce la intensidad combinada del nivel de olor o sabor, en donde el mal olor determinado está presente en el espacio de aire o se ha depositado sobre un sustrato o está presente en una sustancia.

Típicamente, puede emplearse una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, en estas composiciones y productos en cantidades variables que dependerán de la naturaleza de la composición y del producto de consumo, industrial o textil y la aplicación de uso final particular. Típicamente, sin embargo, se podría esperar emplear una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, en cantidades que varían del 0,001 % al 10 % en peso, preferentemente del 0,005 % al 5,0 % en peso, más preferentemente del 0,01 % al 2,0 % en peso de la composición total, o el producto de consumo, industrial o textil.

En la preparación de una composición o producto para su uso de acuerdo con la presente invención, la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, pueden combinarse con otros ingredientes empleados típicamente. Por ejemplo, en un ambientador, puede ser deseable un agente activo adicional que contrarreste los malos olores. Este puede ser, por ejemplo, un perfume, un absorbente de humedad o un activo antimicrobiano.

Los activos antimicrobianos típicos incluyen compuestos de amonio cuaternario (como sales de cetiltrimetilamonio), clorhexidina y sales de la misma; monocaprato de diglicerol, monolaurato de diglicerol, monolaurato de glicerol, sales

de polihexametileno biguanida (también conocidas como sales de poliaminopropil biguanida, siendo un ejemplo Cosmocil CQ disponible en Arch Chemicals), 2,4,4'-tricloro, 2'-hidroxi-difenil éter (triclosán), y 3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienol (farnesol). Los niveles de incorporación pueden ser del 0,01 % al 1,0 % en peso de la composición.

Además, la composición o producto puede contener uno o más excipientes o adyuvantes, que típicamente se incluyen en dicha composición o productos para facilitar su fabricación, almacenamiento, aplicación o rendimiento.

En particular, dicha composición o producto puede contener un material portador que puede ser hidrófobo o hidrófilo, sólido o líquido dependiendo de la naturaleza de la composición o producto y del uso al que está destinado.

Los materiales portadores hidrófobos incluyen siliconas, es decir, poliorganosiloxanos. Dichos materiales pueden ser cíclicos o lineales, los ejemplos incluyen los fluidos de silicona Dow Corning de la serie 344, 345, 244, 245, 246, 556 y 200; siliconas 7207 y 7158 de Union Carbide Corporation; y silicona silicone SF1202 de General Electric. Como alternativa, o adicionalmente, pueden usarse materiales hidrófobos distintos de silicona. Dichos materiales incluyen aceites minerales, poliisobuteno hidrogenado, polideceno, parafinas, isoparafinas de al menos 10 átomos de carbono, aceites de ésteres alifáticos o aromáticos (por ejemplo, miristato de isopropilo, miristato de laurilo, palmitato de isopropilo, sebecato de diisopropilo, adipato de diisopropilo o benzoatos de alquilo C_8 a C_{18}), y éteres de poliglicol, por ejemplo, éteres de poliglicolbutanol.

También se pueden emplear materiales portadores hidrófilos, por ejemplo, agua. El agua puede ser destilada, desionizada o agua del grifo. También puede ser útil agua que contiene una pequeña cantidad de alcoholes monohídricos de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol, metanol e isopropanol, o polioles, tales como etilenglicol y propilenglicol.

También podrían emplearse disolventes orgánicos. Estos incluyen disolventes orgánicos que son alcoholes alifáticos, por ejemplo, alcoholes monohídricos o polihídricos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, y éteres de poliglicol, tales como éteres de oligoglicol que tienen de 2 a 5 unidades repetitivas. Los ejemplos incluyen dipropilenglicol, glicerol, propilenglicol, butilenglicol, etanol, propanol, isopropanol y alcoholes desnaturalizados industriales.

También pueden usarse mezclas de materiales portadores. La cantidad de material portador empleado depende de la naturaleza del producto y puede variar del 1-99 %, más típicamente del 10-95 %, en peso de una composición de producto de consumo.

También pueden emplearse estructurantes y emulsionantes en la composición y en el producto de consumo, industrial o textil de la invención. Pueden estar presentes en niveles del 0,01-50 %, más típicamente del 0,1-10 % en peso de la composición o producto.

Los estructurantes adecuados incluyen espesantes celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa y dibencilidensorbitol. Otros estructurantes adecuados incluyen estearato de sodio, alcohol estearílico, alcohol cetílico, aceite de ricino hidrogenado, ceras sintéticas, ceras de parafina, ácido hidroxiesteárico, dibutil lauroil glutamida, ceras de alquil silicona, bentonita de cuaternio-18, hectorita de cuaternio-18, sílice y carbonato de propileno. Los emulsionantes adecuados incluyen estereth-2, estereth-20, estereth-21, ceteareth-20, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol cetearílico, estearato de PEG-20, copoliol de dimeticona y poloxaminas.

Otros emulsionantes/tensioactivos son solubilizantes de perfume y agentes de lavado. Los ejemplos de los primeros incluyen aceite de ricino hidrogenado con PEG, disponible en BASF en las gamas Cremaphor RH y CO. Los ejemplos de los últimos incluyen éteres de poli(oxietileno). Determinados modificadores sensoriales son componentes adicionalmente deseables en las composiciones de la invención. Los emolientes, humectantes, aceites volátiles, aceites no volátiles y sólidos particulados que imparten lubricidad son todas clases adecuadas de modificadores sensoriales. Los ejemplos de tales materiales incluyen ciclometicona, dimeticona, dimeticonol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, talco, sílice finamente dividida (por ejemplo, Aerosil 200), polietileno (por ejemplo, Acumist B18), polisacáridos, almidón de maíz, benzoato de alcohol C12-C15, miristil éter de PPG-3, octil dodecanol, isoparafinas C7-C14, adipato de diisopropilo, laurato de isosorbida, butil éter de PPG-14, glicerol, poliisobuteno hidrogenado, polideceno, dióxido de titanio, fenil trimeticona, adipato de dioctilo y hexametil disiloxano.

Las composiciones, productos de consumo, industriales o textiles de acuerdo con la invención pueden contener auxiliares solubilizantes para uno o más ingredientes contenidos en dicha composición o producto, incluyendo compuestos de acuerdo con la fórmula (I) si es necesario. Un coadyuvante de solubilización adecuado es un tensioactivo, preferentemente un tensioactivo sin espuma o poco espumante. Los tensioactivos adecuados son tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos zwitteriónicos y mezclas de los mismos, preferentemente tensioactivos no iónicos y tensioactivos catiónicos y mezclas de los mismos. Los disolventes y diluyentes adecuados pueden seleccionarse de compuestos bien conocidos en la técnica de las fragancias para dichos fines, incluyendo entre los ejemplos típicos no limitantes propilenglicol, dipropilenglicol, miristato de isopropilo y similares.

Las composiciones y productos de acuerdo con la invención pueden contener conservantes, agentes de control del

pH (tales como tampones), agentes quelantes, agentes desespumantes, agentes antiespumantes, agentes antiestáticos, colorantes, antioxidantes, agentes estéticos tales como opacificantes, perlizantes, colorantes y mezclas de los mismos.

Si la composición o el producto está en forma de una composición de aerosol, típicamente se emplea un propulsor volátil. El nivel de incorporación del propulsor volátil es típicamente del 40-99 % partes en peso.

Se prefieren propulsores volátiles no clorados, en particular hidrocarburos licuados o gases de hidrocarburos halogenados (particularmente hidrocarburos fluorados tales como 1,1-difluoroetano y/o 1-trifluoro-2-fluoroetano) que tienen un punto de ebullición inferior a 10 grados centígrados y especialmente aquellos con un punto de ebullición inferior a cero grados centígrados. Se prefiere especialmente emplear gases de hidrocarburos licuados, y especialmente hidrocarburos C_3 a C_6, incluyendo propano, isopropano, butano, isobutano, pentano e isopentano y mezclas de dos o más de los mismos. Los propulsores preferidos son isobutano, isobutano/isopropano, isobutano/propano y mezclas de isopropano, isobutano y butano.

Otros propulsores que pueden contemplarse incluyen éteres alquílicos, tales como éter dimetílico o gases comprimidos no reactivos tales como aire, nitrógeno o dióxido de carbono.

La fragancia también puede ser un componente adicional deseable en la composición y/o producto de consumo de la invención. Los materiales adecuados incluyen perfumes convencionales, tales como aceites de perfume y también incluyen los denominados deoperfumes, como se describe en la patente EP 545.556 y otras publicaciones. Estos últimos materiales también pueden calificarse como agentes antimicrobianos orgánicos adicionales. Los niveles de incorporación son preferentemente de hasta el 20 %, más típicamente hasta el 2 % en peso. Los ingredientes de fragancia pueden seleccionarse por sus características de olor, que se prefieren para proporcionar una impresión fresca sobre el sustrato al que se dirige la composición.

Los ingredientes de fragancia pueden seleccionarse del grupo que consiste en ésteres aromáticos y alifáticos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 130 a aproximadamente 250; alcoholes alifáticos y aromáticos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 90 a aproximadamente 240; cetonas alifáticas que tienen pesos moleculares de aproximadamente 150 a aproximadamente 260; cetonas aromáticas que tienen pesos moleculares de aproximadamente 150 a aproximadamente 270; lactonas aromáticas y alifáticas que tienen pesos moleculares de aproximadamente 130 a aproximadamente 290; aldehídos alifáticos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 140 a aproximadamente 200; aldehídos aromáticos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 90 a aproximadamente 230; éteres alifáticos y aromáticos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 150 a aproximadamente 270; y productos de condensación de aldehídos y aminas que tienen pesos moleculares de aproximadamente 180 a aproximadamente 320; y esencialmente libres de nitroalmizcles y materiales de fragancias halogenadas.

Los ingredientes de fragancias representativos incluyen: aldehído alifático adoxal 2,6,10-trimetil-9-undecen-1-al, glicolato de alil amilo, glicolato de alil amilo, propionato de alil ciclohexano, propionato de alil-3-ciclohexilo, acetato de amilo, acetato de 3-metil-1-butanol, salicilato de amilo, salicilato de amilo, aldehído anísico, 4-metoxi benzaldehído, aurantiol, bacdanol, 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol, benzaldehído, benzofenona, benzofenona, acetato de bencilo, acetato de bencilo, salicilato de bencilo, salicilato de bencilo, beta damascenona, 1-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-2-buten-1-ona, beta gamma hexanol, 3-hexen-1-ol, bucoxima, 1,5-dimetil-oxima biciclo[3,2,1]octan-8-ona, cedrol, octahidro-3,6,8,8-tetrametil-1H-3A,7-metanoazulen-6-ol, cetalox, dodecahidro-3A,6,6,9A-tetrametilnafto[2,1B]-furano, acetato de cis-3-hexenilo, acetato de cis-3-hexenilo, salicilato de cis-3-hexenilo, beta, salicilato de gamma-hexenilo, citronelol, 3,7-dimetil-6-octenol, citronelil nitrilo, geranil nitrilo, aceite de tallo de clavo, cumarina, salicilato de ciclohexilo, salicilato de ciclohexilo, cimal, 2-metil-3-(para iso propilfenil)propionaldehído, decil aldehído, decil aldehído, delta damascenano, 1-(2,6,6-trimetil-3-ciclo-hexen-1-il)-2-buten-1-ona, dihidromircenol, 3-metileno-7-metil octan-7-ol, dimetil bencil carbinil éster, acetato de dimetil bencil carbinilo, etil-vainillina, butirato de 2-metil-etilo, butirato de 2-metil-etilo, brasilato de etileno, etilen tridecan-1,13-dioato, eucaliptol, 1,8-epoxi-para-mentano, eugenol alcohol 4-alil-2-metoxi fenol, exaltolide, ciclopentadecanolida, floracetato, acetato de dihidro-noriclopentadienilo, florhidral, 3-(3-isopropilfenil) butanal, fruteno, propionato de dihidro-noriclopentadienilo, galaxolide, 1,3,4,6,7,8-hexahidro-4,6,6,7,8,8-hexametilciclopenta-gamma-2-benzopirano, gamma decalactona, ácido 4-N-hepti-4-hidroxibutanoico, gamma dodecalactona, ácido 4-N-octil-4-hidroxi-butanoico, geraniol, 3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol, acetato de geranilo, acetato de 3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo, geranil nitrilo, 3,7-dimetil-2,6-octadienenitrilo, helional, alfa-metil-3,4,(metilenodioxi) hidrocinnamaldehído, heliotropina, hexilacetato de heliotropina, acetato de hexilo, aldehído hexil cinnámico, aldehído alfa-n-hexil cinnámico, salicilato de hexilo, salicilato de hexilo, hidroxiambrano, 2-ciclododecil-propanol, hidroxicitronelal, hidroxicitronelal, alfa ionona, 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil-1-il)-3-buten-2-ona, beta ionona cetona alifática 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-3-buteno-2-ona, gamma ionona metil 4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexil-1-il)-3-metil-3-buten-2-ona, iso E super 7-acetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,6,7,tetrametil naftaleno, iso eugenol éter 2-metoxi-4-(1-propenil) fenol, iso jasmona cetona alifática 2-metil-3-(2-pentenil)-2-ciclopenten-1-ona, koavone, acetil di-isoamileno, aldehído láurico, lavandina natural, lavanda natural, limón CP, d-limoneno, d-limoneno/terpenos de naranja alqueno 1-metil-4-iso-propenil-1-ciclohexeno, linalool, 3-hidroxi-3,7-dimetil-1,6-octadieno, linalil acetato éster 3-hidroxi-3,7-dimetil-1,6 octadieno acetato, éster metílico del ácido 2,4-dihidroxi-3,6-dimetil benzoico, liral, 4-(4-hidroxi-4-metil-pentil) 3-ciclohexeno-1-carboxaldehído, majantol, 2,2-dimetil-3-(3-metilfenil)-

propanol, mayol, 4-(1-metiletil) ciclohexano metanol, antranilato de metilo, metil-2-aminobenzoato, metil beta naftil cetona, metil beta naftil cetona, metil cedrilona, metil cedrenil cetona, metil chavicol, 1-metiloxi-4,2-propen-1-il benceno, metil dihidro jasmonato, dihidrojasmonato de metilo, metil nonil acetaldehído, metil nonil acetaldehído, indanona de almizcle, 4-acetil-6-*terc* butil-1,1-dimetil indano, nerol, 2-cis-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol, nonalactona, ácido 4-hidroxinonanoico, norlimbanol, 1-(2,2,6-trimetil-ciclohexil)-3-hexanol, naranja CP, P.T. bucinal, 2-metil-3(para *terc* butilfenil)propionaldehído, para hidroxi fenil butanona, para hidroxi fenil butanona pachulí, fenilacetaldehído, 1-oxo-2-feniletano fenil acetaldehído dimetilo, fenil acetaldehído dimetil acetal fenil etil acetato, fenil etil acetato fenil etil alcohol, fenil etil alcohol, fenil etil fenil acetato, 2-feniletil fenil acetato, fenil hexanol/fenoxanol, 3-metil-5-fenilpentanol, polisantol, 3,3-dimetil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol, acetato de prenilo, 2-metilbuten-2-ol-4-acetato, rosafeno, 2-metil-5-fenil pentanol, madera de sándalo, alcano alifático alfa-terpineno 1-metil-4-iso-propilciclohexadieno-1,3-terpineol (alfa terpineol y alcohol para-ment-1-en-8-ol, para-beta terpineol) ment-1-en-1-ol, terpinil acetato éster para-ment-1-en-8-il acetato, tetra hidro linalool, 3,7-dimetil-3-octanol, tetrahidromircenol, 2,6-dimetil-2-octanol, tonalida, 7-acetil-1,1,3,4,4,6-hexametilo, tetralina, undecalactona lactona ácido 4-N-heptil-4-hidroxibutanoico, undecavertol, 4-metil-3-decen-5-ol, undecil aldehído, undecanal, aldehído undecilénico, aldehído undecilénico, aldehído 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído aromático, verdox, acetato de 2-*terc*-butil ciclohexilo, vertenex, acetato de 4-*terc*-butil ciclohexilo y mezclas de los mismos.

Preferentemente, las composiciones y productos contienen una cantidad eficaz de perfume para proporcionar una fragancia refrescante a las superficies cuando se aplican por primera vez y algo de fragancia persistente cuando se usan.

Una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, y/o las composiciones para su uso en la presente invención pueden estar en forma de líquidos o sólidos y pueden mezclarse simplemente en bases de productos de consumo, industriales o textiles en estas formas puras. Como alternativa, si se usan formas sólidas, puede ser deseable solubilizarlas en un disolvente adecuado antes de mezclarlas con la base de producto de consumo, industrial o textil.

Aún adicionalmente, puede desearse secar por pulverización una base libre de nefopam racémico líquida, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o la composición sobre un soporte sólido para formar un polvo, que a continuación puede mezclarse con un base de producto de consumo, industrial o textil.

Aún adicionalmente, puede ser deseable presentar una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o las composiciones que comprenden una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, en un vehículo de suministro. Por ejemplo, puede ser deseable presentar una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o las composiciones que comprenden una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, sobre o en un soporte sólido. Dichos vehículos pueden estar en forma de una cápsula de núcleo-cubierta, en donde el compuesto o composición está contenido en un núcleo y rodeado por una cubierta. Como alternativa, puede desearse para absorber la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o la composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, en un cuerpo poroso tal como una perla porosa o similares. Además, puede ser deseable disolver o dispersar la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o la composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, en un material de matriz.

Dichos vehículos pueden emplearse como un medio para afectar a la velocidad de liberación de la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, en la fase de vapor, o pueden actuar como un medio por el cual la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, se puede incorporar a una base de producto de consumo, industrial o textil. Aún adicionalmente, puede ser un medio para estabilizar la base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, frente a un entorno externo agresivo.

Las cubiertas de las cápsulas pueden formarse a partir de cualquiera de los materiales convencionalmente conocidos en la técnica y pueden incluir un material de origen natural, tal como gelatina o ceras; o un polímero sintético, tal como una resina aminoplástica, una resina acrílica o una poliurea. Los materiales sintéticos pueden incluir materiales encapsulantes insolubles en agua o solubles en agua tales como polietilenos, poliamidas, poliestirenos, poliisoprenos, policarbonatos, poliésteres, poliacrilatos, polímeros vinílicos y poliuretanos y mezclas de los mismos.

Las cápsulas pueden consistir en una matriz de polisacárido y compuestos polihidroxi, materiales encapsulantes solubles en agua o dispersables en agua que comprenden dextrinas procedentes de ésteres ácidos de almidón no gelatinizados de ácidos dicarboxílicos sustituidos; almidones útiles que incluyen almidón crudo, almidón pregelatinizado, almidón modificado procedente de tubérculos, leguminosas, cereales y granos, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de maíz ceroso, almidón de avena, almidón de mandioca, cebada cerosa, almidón de arroz ceroso, almidón de arroz dulce, amioca, almidón de patata, almidón de tapioca, almidón de avena, almidón de yuca y mezclas de los mismos; almidones modificados que incluyen almidón hidrolizado, almidón

diluido con ácido, ésteres de almidón de hidrocarburos de cadena larga, acetatos de almidón, octenilsuccinato de almidón y mezclas de los mismos.

La expresión "almidón hidrolizado" se refiere a materiales de tipo oligosacárido que típicamente se obtienen mediante hidrólisis ácida y/o enzimática de almidones, preferentemente almidón de maíz. Los almidones hidrolizados adecuados para su inclusión en la presente invención incluyen maltodextrinas y sólidos de jarabe de maíz. Los almidones hidrolizados para su inclusión en la mezcla de ésteres de almidón tienen valores de equivalente de dextrosa (ED) de aproximadamente 10 a aproximadamente 36 ED. El valor DE es una medida de la equivalencia reductora del almidón hidrolizado con referencia a la dextrosa y expresada como porcentaje (en base seca). Cuanto mayor sea el valor de ED, más azúcares reductores estarán presentes. Se puede encontrar un método para determinar los valores de ED en Standard Analytical Methods of the Member Companies of Corn Industries Research Foundation, 6ª ed. Corn Refineries Association, Inc. Washington, DC 1980, D-52.

Se pueden usar ésteres de almidón con un grado de sustitución en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10,0 % para encapsular nefopam o una composición que comprende nefopam.

Se pueden utilizar almidones modificados que tienen capacidad emulsionante y estabilizante de la emulsión, tales como octenilsuccinatos de almidón. Preferentemente, el material encapsulante es una matriz sólida de almidón modificado soluble en agua, preferentemente una materia prima de almidón que se ha modificado tratando dicha materia prima de almidón con anhídrido de ácido octenil-succínico. Más preferentemente, dicho almidón modificado se mezcla con un compuesto polihidroxi antes del tratamiento con anhídrido del ácido octenil-succínico.

Un ejemplo particular de almidón modificado es un almidón ceroso, de maíz ceroso, pregelatinizado, dextrinizado, que se mezcla con sorbitol o cualquier otro tipo de alcohol y a continuación se trata con anhídrido octenil succínico. El uso de tales almidones se describe en la patente europea 0 965 326.

Puede añadirse una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, a bases de productos de consumo, industriales o textiles como tales, o se pueden añadir a las bases como parte de una mezcla de ingredientes. Por ejemplo, puede mezclarse una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, con ingredientes de fragancia para formar una composición de fragancia, que a continuación puede añadirse a una base de producto de consumo, industrial o textil.

Una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, son inodoras. Pueden añadirse a una composición de perfume sin influir ni afectar al efecto hedónico particular que un perfumista intenta crear.

En una realización particular de la invención, una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, se pueden usar solas, en una composición como se define en el presente documento o junto con otros compuestos, o se pueden añadir en un producto de consumo, industrial o textil definido para contrarrestar (es decir, modificar, suprimir, reducir, disminuir, enmascarar o bloquear) un mal olor predominantemente a tierra, a rancio y/o a moho presente en un entorno cerrado tal como una habitación, un sótano, un baño, una cocina, el interior de un coche donde se desarrollan microorganismos debido a la presencia de agua o a un nivel elevado de humedad.

En otra realización de la invención, una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, se pueden usar solas o junto con otros compuestos, o añadirse en un producto de consumo definido como aditivo alimentario para modificar, suprimir, reducir, disminuir, enmascarar o bloquear la nota terrosa producida por una molécula de sabor terroso tal como geosmina o 2-metilisoborneol, que puede aparecer en alimentos o bebidas. Por ejemplo, la geosmina y el 2-metilisoborneol se acumulan en la carne de los peces criados en estanques o en agua estancada, causando un desagradable sabor a tierra o moho. Este mal sabor puede constituir un obstáculo para el consumo de estos peces que de otro modo representan una fuente de alimento segura y valiosa.

En otra realización de la invención, una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, se pueden usar solas junto con otros compuestos, o añadirse en un producto de consumo o industrial definido para modificar, suprimir, reducir, disminuir o enmascarar el mal olor que emana de aguas estancadas o residuales, tal como el agua desechada por las industrias, el agua de alcantarillado o en plantas de tratamiento de agua. De acuerdo con esta realización, una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, pueden estar, solas o junto con otros compuestos o añadirse a un producto de consumo o industrial, añadirse al agua residual a tratar. Como alternativa, pueden pulverizarse en el entorno que rodea dicha agua residual.

En otro aspecto de la invención, se pueden usar una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam,

o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, solas o junto con otros compuestos o añadidas en un producto de consumo, industrial o textil definido para reducir el impacto olfativo de los compuestos con olor a tierra que se usan para un fin particular. Más particularmente, el compuesto con olor a tierra puede servir en el control integrado de plagas. Por ejemplo, se han identificado compuestos con olor a tierra tales como, pero sin restricción, geosmina, un compuesto arquetípico con olor a tierra, como repelentes para algunas plagas de insectos (M.C. Stensmyr, en *Cell,* 151, 1345-1357, 7 de diciembre de 2012; A.K. Wallingford en *Pest Management Science,* Volumen 72, Edición 4, 701-706, abril de 2016). Por lo tanto, puede ser útil una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, para reducir el impacto olfativo del compuesto con olor a tierra geosmina para los residentes que viven en las proximidades de cultivos donde se usa el compuesto con olor a tierra geosmina como repelente de insectos.

En una realización particular de la invención, una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, se pueden usar para modificar el carácter olfativo de un compuesto o una marca, que se usan para una composición de perfume, sabor o fragancia que posee una nota terrosa. Dado que no tienen olor intrínseco, una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, no aportarán una nota adicional al compuesto terroso o a la marca, pero revelarán o realzarán las otras notas olfativas propias del compuesto o de la marca a modificar. Por lo tanto, se puede usar una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, para reutilizar materiales aromáticos usados en la creación de sabores y perfumes.

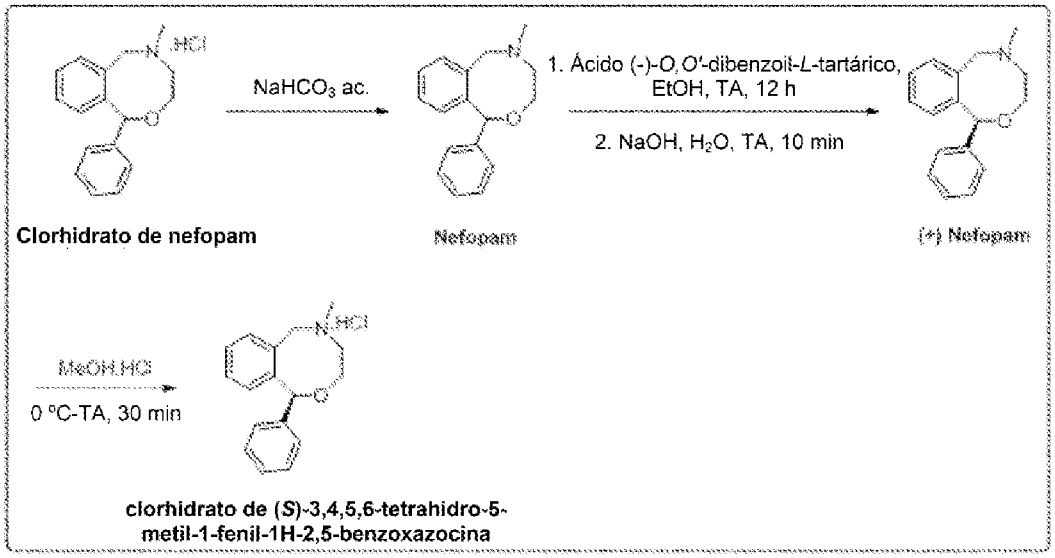
La invención se ilustrará ahora mediante las siguientes ilustraciones no limitantes de realizaciones particulares de la invención.

Ejemplos

Se usan los siguientes términos:

h	hora
TA	temperatura ambiente
HCl	Ácido clorhídrico
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
MS	Espectrometría de masas
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
SOR	Rotación óptica específica
ESI	Ionización por electronebulización
NH_4OAc	Acetato de amonio
min	minuto
^{1}H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
EtOAc	Acetato de etilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido deuterado
DEA	Dietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
ACN	Acetonitrilo
ac.	acuoso
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
s	singlete
d	doblete
t	triplete
c	cuadruplete
m	multiplete
ml	Mililitros

Ejemplo 1: Aislamiento de (*S*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina ((+)-nefopam):



Esquema 1

El aislamiento de (+)-nefopam se realizó como se muestra en el Esquema 1. Una solución agitada de sal HCl de nefopam (250 g, 865,05 mmol; disponible en el mercado en ISOCHEM, Vert-le-petit, FRANCIA) en agua (250 ml) se basificó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (4 l) a un pH de aproximadamente 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar nefopam (200 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de nefopam (200 g, 790,51 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió ácido (-)-*O,O'*-dibenzoil-L-tartárico (70,75 g, 197,63 mmol) en etanol (200 ml) a TA y la mezcla se agitó durante 12 h. El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con etanol (2 x 200 ml) y se secó al vacío para obtener 140 g de sal del ácido L-tartárico de nefopam en forma de un sólido de color blanquecino con una pureza por HPLC quiral del 85,60 %.

La sal del ácido L-tartárico de nefopam obtenida se disolvió en etanol (500 ml) y se calentó a 80 °C en agitación hasta la disolución del sólido (1 h). A continuación, la mezcla se enfrió gradualmente a TA y se dejó en reposo durante 5 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (2 x 250 ml) y se secaron al vacío para proporcionar sal del ácido L-tartárico de nefopam (160 g) en forma de cristales de color blanquecino con una pureza por HPLC quiral del 91,16 %.

El proceso de cristalización anterior se repitió dos veces para lograr una pureza por HPLC quiral del 100 % de la sal del ácido L-tartárico de nefopam (100 g, 21 %) en forma de cristales de color blanquecino.

A una solución agitada de los cristales de sal del ácido L-tartárico de nefopam obtenidos (100 g, 163,67 mmol) en agua (250 ml) se le añadió una solución de NaOH (16,37 g, 409,16 mmol) en agua (250 ml) a TA y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una base libre de (+)-nefopam (40 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,27 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,81 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,70 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H);

LC-MS (Trampa de iones Agilent 6310): 99,07 %; m/z 254,1 $[M + H]^+$; (columna; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 µm); TR 2,93 min. NH_4OAc ac. 2,5 mM: ACN; 0,8 ml/min);

HPLC (pureza): 99,58 %; (columna: X SELECT CSH C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); TR 5,63 min; TFA al 0,05 % + ACN al 5 %: ACN al 5 % + TFA al 0,05 %; 1,0 ml/min, Diluyente: H_2O: ACN); HPLC quiral: Tr = 5,09 min (99,20 %); (Chiralpak-IF3, 150 x 4,6 mm, 3,0 µm); fase móvil (A) DEA al 0,1 % en n-Hexano (B) CH_2Cl_2: CH_3OH (50: 50) (A: B: 95:05); caudal: 1,0 ml/min);

SOR: [α]20D +79,52 (c 0,25, $CHCl_3$); [α]20D +68,57 (c 0,25, EtOH).

Confirmación de estereoquímica absoluta de (+)-nefopam:

Como se informó, la estereoquímica absoluta de la sal HCl de (-)-nefopam (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) No. 4, 327-329), el (+)-nefopam obtenido anteriormente se convirtió en la sal HCl.

Una mezcla de base libre de (+)-nefopam (50 mg, 0,19 mmol) en alcohol isopropílico (0.3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 50 °C y se agitó durante 30 min. A esta solución se le añadió HCl concentrado (0,03 ml) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió lentamente a 0 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con alcohol isopropílico frío (2 x 0,5 ml) y se secó al vacío para proporcionar sal HCl de (+)-nefopam (7 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,55-7,40 (m, 6H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,29 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,62 (s a, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,39 (d a, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 14,2, 3,5 Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,23 (dt, J = 14,6, 3,5 Hz, 1H), 3,05 (s a, 3H).

LC-MS: 96,01 %; m/z 254,2 [M + H]+; (columna; Ascentis Express C18, (50 x 3,0 mm, 2,7 µm); TR 1,79 min. TFA ac. al 0,025 % + ACN al 5 %: ACN al 5 % + TFA ac. al 0,025 %, 1,2 ml/min).

HPLC (pureza): 98,70 %; (columna; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); TR 5,57 min. TFA al 0,05 % + ACN al 5 %: ACN al 5 % + TFA al 0,05 %; 1,0 ml/min, Diluyente: ACN: H_2O).

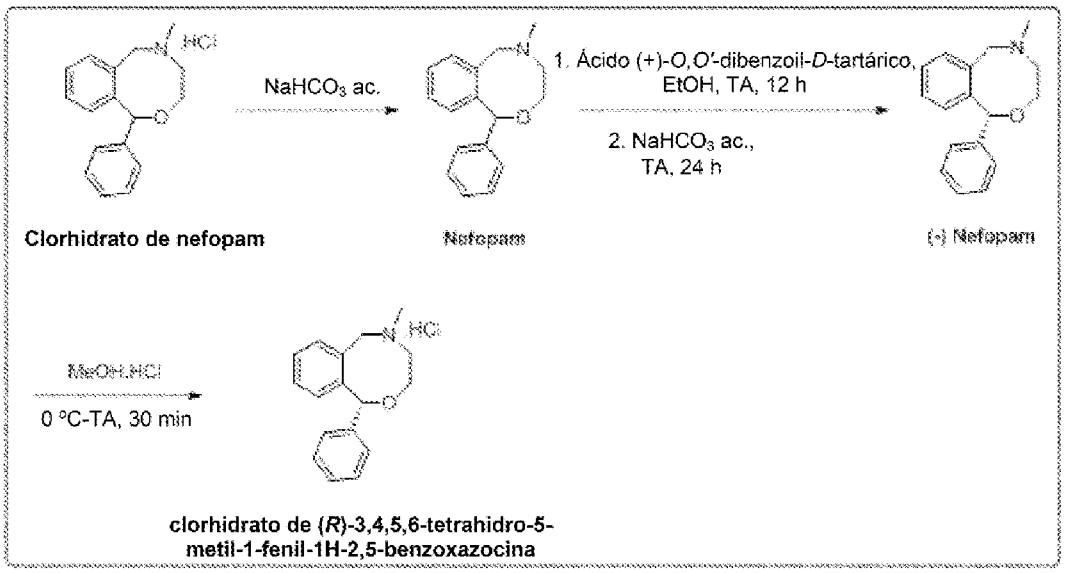
HPLC quiral: Tr = 13,53 min (99,27 %); (Chiralcel-OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5,0 µm); fase móvil (A) DEA al 0,1 % en n-Hexano (B) EtOH: MeOH (50:50) (A: B: 95:05); caudal: 1,0 ml/min);

SOR observada para la sal HCl de (+)-nefopam: [α]20D +113,72 (c 0,1, DMSO); [α]20D +96,44 (c 0,7, MeOH).

SOR informada para la sal HCl de (-)-nefopam: (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) N.º 4, 327-329) $[\alpha]^{22D}$ - 119 (c 1, DMSO); [α]20D -100,4 (c 0,7, MeOH).

A partir de esto se confirmó que (+)-nefopam es un clorhidrato de (S)-3,4,5,6-tetrahidro-5-metil-1-fenil-1H-2,5-benzoxazocina.

Ejemplo 2: Aislamiento de (*R*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina ((-)-Nefopam):



Esquema 2

El aislamiento de (-)-nefopam se realizó como se muestra en el Esquema 2. Una solución agitada de sal HCl de nefopam (300 g, 1038,6 mmol) en agua (1 l) se basificó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (6 l) a un pH de aproximadamente 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar nefopam (260 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de nefopam (260 g, 1027,67 mmol) en etanol (1 l) se le añadió gota a gota ácido (+)-*O,O'*-dibenzoil-D-tartárico (91,98 g, 256,92 mmol) en etanol (500 ml) durante un periodo de 20 min a TA, y la mezcla se

agitó durante 12 h. El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con etanol (2 x 200 ml) y se secó al vacío para obtener 180 g de sal del ácido D-tartárico de nefopam en forma de un sólido de color blanquecino con una pureza por HPLC quiral del 74,53 %.

La sal del ácido D-tartárico de nefopam obtenida se disolvió en etanol (800 ml), calentó a 75 °C en agitación hasta la disolución del sólido (4 h). A continuación, la mezcla se enfrió gradualmente a TA y se dejó en reposo durante 2 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secaron al vacío para proporcionar sal del ácido L-tartárico de nefopam (130 g) en forma de cristales de color blanquecino con una pureza por HPLC quiral del 96,18 %.

El proceso de cristalización anterior se repitió tres veces para lograr una pureza por HPLC quiral del 98,15 % de la sal del ácido L-tartárico de nefopam (82 g) en forma de cristales de color blanquecino.

A una solución agitada de los cristales de sal del ácido D-tartárico de nefopam obtenidos (82 g, 134,21 mmol) en agua (1 l) se le añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 l) a TA y la mezcla se agitó durante 24 h. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una base libre de (-)-nefopam (33 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,33-7,28 (m, 4H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,66 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,68 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,28 (s, 3H);

LC-MS (ESI): 99,66 %; m/z 254,1 $[M + H]^+$; (columna; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 µm); TR 2,10 min. NH_4OOCH 2,5 mM en agua + ACN al 5 %: ACN al 5 % + NH_4OOCH 2,5 mM en agua; 0,8 ml/min);

HPLC (pureza): 99,76 %; (columna: X SELECT CSH C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); TR 9,63 min; NH_4OAc 5 mM: ACN; 1,0 ml/min, Diluyente: ACN: H2O);

HPLC quiral: Tr = 4,39 min (98,77 %); (Chiralpak-IF3, 150 x 4,6 mm, 3,0 µm); fase móvil (A) DEA al 0,1 % en n-Hexano (B) CH_2Cl_2: CH_3OH (50: 50) (A: B: 95:05); caudal: 1,0 ml/min);

SOR: [α]20D-85,04 (c 0,25, CHCl3); [α]20D-93,79 (c 0,25, EtOH).

Confirmación de estereoquímica absoluta de (-)-nefopam:

Como se informó, la estereoquímica absoluta de la sal HCl de (-)-nefopam (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) N.º 4, 327-329), la base libre de (-)-nefopam obtenida anteriormente se convirtió en la sal HCl.

Una mezcla de (-)-nefopam (50 mg, 0,19 mmol) en alcohol isopropílico (0,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 50 °C y se agitó durante 30 min. A esta mezcla se le añadió HCl concentrado (0,03 ml) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió a 0 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con alcohol isopropílico frío (2 x 0,5 ml) y se secó al vacío para proporcionar una sal HCl de (-)-nefopam (25 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

^{1}H RMN (400 MHz, D_2O): 7,54-7,41 (m, 6H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,29 (d a, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,63 (s a, 1H), 4,56-4,33 (m, 2H), 4,21 (dt, J = 14,2, 3,5 Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,23 (dt, J = 14,6, 3,5 Hz, 1H), 3,05 (s a, 3H);

LC-MS: 99,88 %; m/z 254,2 $[M + H]^+$; (columna; Ascentis Express C18, (50 x 3,0 mm, 2,7 µm); TR 1,76 min. TFA ac. al 0,025 % + ACN al 5 %: ACN al 5 % + TFA ac. al 0,025 %, 1,2 ml/min).

HPLC (pureza): 98,89 %; (columna: X SELECT CSH C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); TR 5,55 min; TFA al 0,05 % + ACN al 5 %: ACN al 5 % + TFA al 0,05 %; 1,0 ml/min, Diluyente: ACN: H2O).

HPLC quiral: Tr = 14,90 min (100,00 %); (Chiralcel-OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5,0 µm); fase móvil (A) DEA al 0,1 % en n-Hexano (B) EtOH: MeOH (50:50) (A: B: 95:05); caudal: 1,0 ml/min);

SOR observada para la sal HCl de (-)-nefopam: [α]20D -134,04 (c 0,1, DMSO); [α]20D -108,29 (c 0,7, MeOH).

SOR informada para la sal HCl de (-)-nefopam: (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) N.º 4, 327-329) [α]22D -119 (c 1, DMSO); [α]20D -100,4 (c 0,7, MeOH).

A partir de esto se confirmó que (-)-nefopam es un clorhidrato de (*R*)-3,4,5,6-tetrahidro-5-metil-1-fenil-1H-2,5-benzoxazocina.

Ejemplo 3: Reducción de la nota olfativa terrosa mediante una composición que comprende nefopam racémico

Se usó una prueba sensorial para demostrar el efecto de una solución racémica de nefopam (en su forma de base libre) sobre la percepción de la nota olfativa terrosa de diferentes compuestos. La composición que comprende nefopam se preparó diluyendo nefopam racémico en su forma de base libre en etanol a una concentración de 107 mg/ml.

La prueba consistió en una primera etapa, microinyectando el compuesto terroso, nefopam o el compuesto terroso + nefopam en bolsas TedlarTM de 20 l especialmente concebidas para muestreo de gases, previamente cargadas con un volumen conocido de aire puro (procedente de un compresor sin aceite con filtros de carbón adicionales). Los compuestos terrosos se solubilizaron en etanol a una concentración adecuada (véase la Tabla 2) y se inyectaron en la bolsa TeldarTM de 20 l. La concentración final en la bolsa varió entre 7 mg/m^3 y 383 mg/m^3, (Tabla 2), dependiendo de la intensidad del olor del compuesto, mientras que la concentración de nefopam en las bolsas se fijó en 54 mg/m^3.

Tabla 2

	Concentración de la solución líquida (mg/ml de etanol)	**Volumen inyectado en la bolsa de prueba (µl)**	**Concentración de olor en la bolsa (mg/m^3 de aire)**
Geosmina	1,24	300	19
Aceite de pachulí	76,50	100	383
2-etilfencol	12,50	300	188
2-metilisoborneol	10,00	300	150
Metil geosmina	13,50	10	7
Huminol	22,86	10	11
Ambrinol S	52,00	10	26
Ambrinol R	57,00	10	29
Ambrinol racémico	50,00	10	25
Nefopam	107,14	10	54

El dispositivo de presentación de olores comprendía un cilindro lleno de aire limpio. La bolsa se introdujo en el cilindro y se conectó mediante una válvula a una instalación de muestreo en el cilindro. Mediante la inyección controlada de aire limpio en el cilindro, se elevó la presión interior y el aire de muestreo se comprimió de manera controlada fuera del recipiente de muestra a través de la válvula abierta. Este aire de muestreo se transfirió a la nariz del miembro del panel de olores sensoriales correspondiente por medio de un embudo. De esta manera, cada miembro del panel de olores sensoriales recibió una muestra idéntica con un flujo volumétrico estandarizado y un tiempo de provisión constante. El caudal de salida fue de entre 10-20 l/min (para evitar cualquier mezcla con el aire ambiente antes de llegar a la nariz).

El panel de expertos formado por cinco evaluadores entró en la sala 15 minutos antes de comenzar la prueba. La prueba estándar básica fue una calificación en intensidad y el uso de los descriptores químicos más cercanos de acuerdo con el siguiente orden de presentación:

1. Compuesto terroso

2. Mezcla: Compuesto terroso (en las mismas concentraciones que para 1) + Nefopam.

Cada evaluador pudo oler durante unos segundos. Se consideró una pausa de mínimo 1 minuto entre presentaciones.

La calificación individual se realizó con una resolución de 0,5 en una escala que varió de 0 (sin olor) a 5 (olor saturado).

Los siguientes resultados (Tabla 3) muestran que la nota olfativa terrosa típica asociada con los compuestos ensayados se redujo fuertemente cuando se olió en presencia de nefopam racémico. En cambio, la intensidad de las otras notas olfativas asociadas a los diferentes compuestos no disminuyó significativamente. Esto indicó que la solución racémica inodora de nefopam produjo una fuerte atenuación/inhibición de la percepción de la nota terrosa compartida por diferentes moléculas odorantes.

Tabla 3

Compuesto	**Nota olfativa asociada**		**Intensidad del olor sin nefopam**	**Intensidad del olor con nefopam**
Geosmina	nota A	terrosa	3	1
	nota B	alcanforada	3	2,5
Aceite de pachulí	nota A	terrosa	2	0,5
	nota B	α-pineno	3	2,5
2-etilfencol	nota A	terrosa	3	0
	nota B	alcanforada	3,5	3

(continuación)

Compuesto	Nota olfativa asociada		Intensidad del olor sin nefopam	Intensidad del olor con nefopam
2-metilisoborneol	nota A	terrosa	3	0
	nota B	alcanforada	0	2,5
Metil geosmina	nota A	terrosa	2,5	0,5
	nota B	α-pineno	1,5	1,5
Huminol	nota A	terrosa	2,5	1
	nota B	alcanforada	2,5	2
Ambrinol S	nota A	terrosa	2,5	0,5
	nota B	vetivert	1,5	2
Ambrinol R	nota A	terrosa	1	0,5
	nota B	escatol	3,5	3,5
Ambrinol racémico	nota A	terrosa	1,5	0
	nota B	α-pineno	2,5	2,5

Ejemplo 4: Efecto asociado a los enantiómeros de nefopam.

Ambos enantiómeros de nefopam, (+)-nefopam y (-)-nefopam en su base libre obtenidos como se describe en los ejemplos 1 y 2, respectivamente, se evaluaron por separado como bloqueadores de la percepción de la nota terrosa de geosmina, usando el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 3. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

		Intensidad del olor		
Compuesto	**Nota olfativa asociada**	**sin bloqueador**	**(-)-Nefopam**	**(+)-Nefopam**
Geosmina	nota A: terrosa	3	0	3
	nota B: alcanforada	3	3	3

El (-)-nefopam indujo una fuerte reducción de la percepción de la nota terrosa de la geosmina para todos los panelistas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o uso de una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, como agente que contrarresta el mal olor, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (*RS*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (*R*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho mal olor es un mal olor a tierra, a rancio y/o a moho.

3. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicho mal olor es mal olor a tierra.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se usa la base libre de *(R)*-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente causante del mal olor comprende geosmina.

6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente causante del mal olor comprende 2-metilisoborneol.

7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para bloquear los malos olores.

8. Un método para contrarrestar los malos olores que comprende: poner en contacto un sitio que comprende un mal olor o un sitio que se volverá maloliente con una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o poner en contacto un sitio que comprende un mal olor o un sitio que se volverá maloliente con una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (RS)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (R)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicho mal olor es mal olor a tierra, a rancio y/o a moho.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde el agente causante del mal olor comprende geosmina

11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el agente causante del mal olor comprende 2-metilisoborneol.

12. Uso de un producto de consumo, industrial o textil para refrescar, reducir, suprimir o eliminar malos olores, en donde dicho producto comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, o una composición que comprende una base libre de nefopam racémico, una base libre de ((-)-nefopam, o una mezcla de las mismas, o un polimorfo o un solvato de las mismas, en donde la base libre de nefopam racémico es una base libre de (*RS*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina, y la base libre de ((-)-nefopam es una base libre de (*R*)-5-metil-1-fenil-1,3,4,6-tetrahidro-2,5-benzoxazocina.

13. Uso de un producto de consumo, industrial o textil de acuerdo con la reivindicación 12 como ambientador.