

P-5273

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **15-265.250**
Solicitud de patente a nombre de **GIVAUDAN S.A.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **GIVAUDAN S.A.**, domiciliada en Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6225** notificado por fijación en lista el 3 de mayo de 2017, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 3 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.
2. **Claridad de la solicitud**
 - 2.1 Respecto a la objeción realizada a las reivindicaciones 2 a 5 por no ser claras “cuando pretenden reclamar una composición farmacéutica” pero no mencionan los auxiliares de formulación no la cantidad exacta de cada uno de los auxiliares de la composición, en este sentido, la solicitante desea aclarar que no se están reclamando composiciones **farmacéuticas**. Se reclama es una composición de perfume, es decir, una composición que comprende al menos un ingrediente que posee un olor agradable. Dicho esto, el único ingrediente esencial es de hecho el compuesto reclamado como se define en la reivindicación 1. Otros excipientes, tal como solventes, o ingredientes de fragancia adicionales no son esenciales. Por lo tanto, somos de la opinión que las reivindicaciones presentadas cumplen con los requisitos mínimos, y son claras.

“*Composición de perfume*” según la invención significa un perfume constituido íntegramente por el compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende además del compuesto de fórmula (I), uno o más ingredientes de perfume adicionales (véase Página 5, líneas 6-9, Solicitud PCT), mientras que un “una composición para el cuidado personal o para el cuidado doméstico” se refiere a productos de consumo (véase la Página 9, línea 22, Solicitud PCT) a los que se añade dicha “composición de perfume”, dando como resultado una composición perfumada de cuidado personal o cuidado doméstico (véase, Página 9, líneas 1 – 7, Solicitud PCT).
 - 2.2 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 4 y 5 de acuerdo con las sugerencias del señor examinador.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo realizado por el señor examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 3 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Pago de tasas

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero más limitado.

Con el fin de que este nuevo pliego reivindicatorio sea aceptado y estudiado por este Despacho, se adjunta el comprobante de pago por concepto de nuevo examen de patentabilidad, tal y como lo establece la Resolución No. 3719 del 2 de febrero de 2016.

4. Nivel Inventivo

El señor examinador establece que las antiguas reivindicaciones 1 a 5 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US5527769 (D1) y WO GB1057360 (D2).

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente que de acuerdo a las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio se superan las objeciones realizadas ya que **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el señor examinador.**

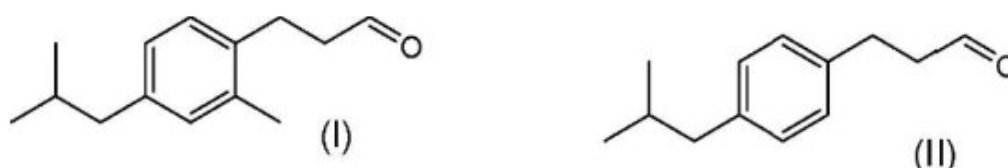
Entiende la solicitante que el examen realizado por este Despacho está basado en la Opinión Escrita Preliminar Internacional (IPRP) emitida por la EPO a nombre de la WIPO, la cual fue presentada previamente.

La reivindicación 1 de la presente solicitud está dirigida a un compuesto de conformidad con la fórmula (I) que es 3-(4-isobutil-2-metilfenil) propanal (I).

El problema a resolver por la presente invención es el suministro de un ingrediente de perfume con características de olor muguet similares a los de Lilial^{MR}, pero que está libre de cualquier restricción reguladora (Ver Página 1, último párrafo de la Solicitud PCT).

Dicho esto, la solicitante es de la opinión que **D3 (GB 988.502)** citado por ISA es la técnica anterior más cercana y no D1, por las razones explicadas a continuación:

El documento **D3** divulga el aldehído p-isobutildihidrocinámico (II) útil en perfumería. D3 es el único documento que se ocupa de proporcionar un compuesto sin ningún efecto tóxico o desagradable (Página 1, líneas 76 - 79). Además, el compuesto discutido en D3 tiene una alta similitud estructural con el compuesto de la presente invención, como se representa a continuación.



Mientras que los documentos **D1** (US5,527,769) y **D2** (GB1,057,360) citados en el Oficio que se contesta, también proporcionan aldehídos para su uso como ingredientes de fragancia, estos documentos no se refieren a ningún aspecto de toxicidad o regulación. Por lo tanto, **D3** es el punto de partida más prometedor para resolver el problema.

La diferencia entre el compuesto descrito en la técnica anterior más próxima **D3** y el compuesto de la presente invención reside en el último compuesto que contiene un grupo metilo en el anillo de fenilo en la posición orto al grupo funcional propanal. El grupo metilo está ausente en el compuesto descrito en **D3**.

Sorprendentemente, se encontró que el compuesto de la invención cuando se incubaba en hepatocitos de ratas macho no experimenta biodegradación enzimática. Por tanto, mientras que, en las mismas condiciones de ensayo, el compuesto estructuralmente similar Lilial™ y también el compuesto de D3 se degradan enzimáticamente en sus derivados de ácido benzoico, respectivamente, lo cual es la causa de ciertas preocupaciones reguladoras, el compuesto de la presente invención no se degrada de esta forma.

Por lo tanto, el problema a resolver por la presente invención es el suministro de un ingrediente de perfume con características de olor muguet similares a los de Lilial™, pero que está libre de cualquier restricción reguladora.

El problema se resuelve en la presente invención por el suministro de 3-(4-isobutil-2-metilfenil) propanal. El compuesto posee características similares de olor y rendimiento al Lilial™. Sin embargo, a diferencia de Lilial™, no ocurre degradación enzimática en su derivado de ácido benzoico (como se demuestra en el Ejemplo 3 de la presente solicitud). Debe destacarse que esta solución al problema de la sustitución de Lilial™ era totalmente antiintuitiva. Teniendo el conocimiento de que el motivo estructural Lilial™ estaba asociado con problemas de toxicología, el experto en la materia no buscaría análogos estructurales estrechos para una solución. De hecho, la técnica anterior reconocida por el solicitante en la memoria descriptiva da fe de este prejuicio: Las soluciones propuestas para el problema de la sustitución de Lilial™ consisten en moléculas novedosas que son estructuralmente muy diferentes de Lilial™, o cócteles de ingredientes de perfume conocidos, todos los cuales son estructuralmente disímiles de Lilial™.

Por lo tanto, una persona versada en la materia, no obtendrá dicha solución del documento D3 de la técnica anterior.

D3 describe aldehído *p*-isobutildihidrocinámico, adecuado para uso en aplicaciones de perfumería. Su perfil de olor se describe y se señala como una ventaja específica. Se menciona que el compuesto no produce ningún efecto tóxico o desagradable sobre la piel o las membranas mucosas, cuando se usa en las concentraciones habituales. Sin embargo, la referencia a la ausencia de efectos tóxicos es inespecífica y el efecto no está demostrado. Además, debe notarse que el documento fue publicado mucho antes de que se supiera que Lilial™ está planteando problemas de regulación. De hecho, los solicitantes ensayaron el compuesto de D3 en el mismo estudio *in vitro* que el descrito en el Ejemplo 3 de la solicitud y los resultados incluso revelaron que el compuesto de D3 forma hasta 10 veces más del correspondiente ácido benzoico que incluso Lilial™ en hepatocitos de rata macho (Ver documento Anexo I- Pruebas comparativas).

Por lo tanto, aunque se afirma no toxicidad de esta molécula, D3 no proporciona ninguna mejora respecto a Lilial™ en términos de biodegradación enzimática del compuesto y tampoco hay enseñanza sobre la prevención de los mismos. D3 no sugiere que el compuesto sea estable frente a la degradación enzimática. Además, es silencioso en cuanto a los efectos beneficiosos de colocar un sustituyente en la posición orto en el anillo aromático. En pocas palabras, no hay reconocimiento del problema que el solicitante aborda, ni enseñanza técnica sobre cómo se puede evitar la formación del ácido benzoico.

Además, después dar cuenta de las enseñanzas técnicas de **D1** y **D2** (que ya se discutieron en la respuesta a la Primera Acción Oficial), es claro que no existe ninguna motivación para modificar el compuesto de **D3** con la expectativa que se mejore el perfil de toxicidad del compuesto o que se mantenga la misma o superior calidad de olor en comparación con Lilial™.

En conclusión, D3 se considera la técnica anterior más próxima, y nada en la enseñanza de ninguno de los documentos D1 y D2 motivaría al experto en la materia a modificar el compuesto de D3. Por lo tanto, la reivindicación 1 y todas las reivindicaciones dependientes de la misma son inventivas sobre la técnica citada.

Se cree que la prueba comparativa adjunta a este memorial es suficiente para demostrar que el efecto inesperado tiene su origen en la característica distintiva del compuesto reclamado en comparación con el compuesto de la técnica anterior más próximo de D3.

Es así, como con base en el anterior análisis, la persona del oficio versada en la materia, NO se vería motivada de manera alguna, a modificar la estructura de los compuestos divulgados en D1, razón por la cual no se apoyaría en las enseñanzas de D2, ni de ningún otro documento del estado previo de la técnica.

La anterior situación únicamente podría ocurrir, en caso de que el anterior análisis de correspondiera a un análisis retrospectivo o *hindsight*, en el cual, al conocer a priori las características que definen a la nueva creación, resultaría fácil y evidente, buscar en los documentos previos a esta divulgación dichas características y posteriormente combinarlas, para llegar a la solución propuesta. Valga mencionar que este tipo de análisis es inapropiado y carece de completa validez, por tanto, cualquier conclusión que se hubiera derivado de este tipo de análisis, tampoco hubiera afectado el nivel inventivo de la presente solicitud.

Con base en el análisis anterior, ni D1 ni D2 ya sea solos o en combinación, enseñan o sugieren la presente invención. En vista de lo anterior, **las nuevas reivindicaciones presentadas no son obvias y por lo tanto son inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 3, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

5. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”* (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

6. Anexos

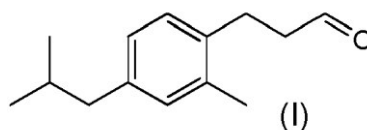
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.
- D3 (GB 988,502).
- Anexo I - Pruebas comparativas.
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa de Examen de Patentabilidad.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de conformidad con la fórmula (I)



2. Una composición de perfume, caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en una cantidad de 0,1 a 100% en peso de dicha composición.
3. Una composición de perfume de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende uno o más ingredientes de fragancia adicionales seleccionados del grupo que consiste en 6-metoxi-2,6-dimetilheptan-1-al, 5,9-dimetil-4,8-decadienal, beta-metil-3-(1-metiletil)bencenopropanal, octahidro-8,8-dimetilnaftalen-2-carbaldehído (ciclomiral), alfa-metil-1,3-benzodioxol-5-propionaldehído, 5-metil-2-(1-metilbutil)-5-propil-1,3-dioxano, 3-(o-etilfenil)-2,2-dimetilpropionaldehído, 3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-ol, 3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trien-3-ol, opcionalmente como una mezcla isomérica, 2-metil-4-fenilbutan-2-ol, cis-4-(isopropil)ciclohexanemetanol, 1-(1-hidroxietil)-4-(1-metiletil)ciclohexano (opcionalmente como una mezcla de los diastereoisómeros), (4-metil-3-pentenil)ciclohexenecarbaldehído, salicilato ciclohexilo, salicilato hexilo, salicilato bencilo, salicilato amilo, 3-(p-(2-metilpropil)fenil)-2-metilpropionaldehído, 3-p-cumenil-2-metilpropionaldehído (ciclamenaldehído), mezclas de: cis-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol; trans-tetrahidro-2-isobutil-4-metilpiran-4-ol; citrato de trietilo, dipropilenglicol, Salicilato de Amilo (2050-08-0); hidroxicitronelal antranilato de metilo; Salicilato de Bencilo (118-58-1); Salicilato de Cis-3-hexenilo (65405-77-8); 2-(3,7-dimetiloct-6-enoxi)acetaldehído; 3-(4-propan-2-ilfenil)propanal (7775-00-0); Salicilato de Ciclohexilo (25485-88-5); 8,8-dimetil-6,7-dihidro-5H-naftalen-2-carbaldehído (68738-94-3); 3-7-dimetiloct-6-en-1-ol (106-22-9); (2E)-3,7-dimetilocta-

2,6-dien-1-ol (106-24-1); 2-pentilciclopentan-1-ol (84560-00-9); aldehído ciclamen (103-95-7); 4-(octahidro-4,7-metano-5H-inden-5-iliden)butanal (30168-23-1); (6E)-3,7-dimetilnonadieno-1,6-dien-3-ol (10339-55-6); (4E)-4,8-dimetildeca-4,9-dienal (71077-31-1); 3-(3-propan-2-ilfenil)butanal (125109-85-5); 4-metil-2-(2-metilpropil)oxan-4-ol (63500-71-0); 2-butil-4,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-pirano (24237-00-1); Salicilato de Hexilo (6259-76-3); 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropanal (1205-17-0); 7-hidroxi-3,7-dimetiloctanal (Hidroxicitronelal) (107-75-5); 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (78-70-6); 4-(4-hidroxi-4-metilpentil)ciclohex-3-ene-1-carbaldehído (31906-04-4); 2,2-dimetil-3-(3-metilfenil)propan-1-ol (103694-68-4); [cis-4-(propan-2-il)ciclohexil]metanol (13828-37-0); 8,8-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-naftalen-2-carbaldehído (68991-97-9); 2,6-dimetil-5-heptenal (106-72-9); 1-(4-isopropil-ciclohexil)etanol (63767-86-2); 3-metil-4-fenilbutan-2-ol (56836-93-2); 3-ciclohexil-2,2-dimetilpropan-1-ol (13351-61-6); metil 2-[[3-(4-ter-butilfenil)-2-metilpropilideno]amino]benzoato (91-51-0); 2-ciclohexilideno-2-fenilacetónitrilo (10461-98-0); 3-metil-5-fenilpentan-1-ol (55066-48-3); 1-metil-3-(2-metilpropil)ciclohexanol (215231-33-7); 2-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]propanal (6658-48-6); 2-metil-3-[4-(2-metilpropil)fenil]propanal (6658-48-6); 2,6-dimetiloctan-2-ol (18479-57-7); 3,7-dimetiloctan-3-ol (78-69-3); (2E)-2-[(4-metilfenil)metilideno]heptanal (84697-09-6); metil-2-hexil-3-oxociclopentano-1-carboxilato (37172-53-5); Aldehído Cinámico de Hexilo (101-86-0); metil-3-oxo-2-pentilciclopentaneacetato (24851-98-7); 3-hidroxibutan-2-ona (513-86-0); 2,6,10-trimetilundec-9-enal (141-13-9); 7-propil-2H-1,5-benzodioxepin-3(4H)-ona (207228-93-1); (4aR,5R,7aS,9R)-Octahidro-2,2,5,8,8,9a-hexametil-4H-4a,9-metanozuleno[5,6-d]-1,3,dioxola (211299-54-6); 3a,6,6,9a-tetrametil-2,4,5,5a,7,8,9,9b-octahidro-1H-benzo[e][1]benzofurano (3738-00-9); 7-(3-metilbutil)-1,5-benzodioxepin-3-ona (362467-67-2); (E)-2-etil-4-(2,2,3-trimetil-1-ciclopent-3-enil)but-2-en-1-ol (28219-61-6); 8-metil-1,5-benzodioxepin-3-ona (28940-11-6); 3a,6,6,9a-tetrametil-2,4,5,5a,7,8,9,9b-octahidro-1H-benzo[e][1]benzofurano (3738-00-9); Alcohol Cinámico (104-54-1); 3,7-dimetilocta-2,6-dienal (5392-40-5); 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metano-1H-inden-5-il 2-metil propanoato (67634-20-2); 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanoinden-6-il acetato (5413-60-5); 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-1-il propanoato (17511-60-3); 1-oxacicloheptadecan-2-ona (109-29-5); (8E)-ciclohexadec-8-en-1-ona (3100-36-5); Ciclopentadecanona

P-5273
Rvs Modificadas
Agosto 1, 2017

(507-72-7); 1-(2,6,6-trimetil-1-ciclohex-3-enil)but-2-en-1-ona (57378-68-4); (Z)-3-metil-5-(2,2,3-trimetil-1-ciclopent-3-enil)pent-4-en-2-ol (67801-20-1); 3-(1-etoxietoxi)-3,7-dimetilocta-1,6-dieno (40910-49-4); Vanillina de Etilo (121-32-4); 1,4-dioxacicloheptadecano-5,17-diona (105-95-3); (4Z)-ciclopentadec-4-en-1-ona (14595-54-1); 16-oxaciclohexadecan-1-ona (106-02-5); 3-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal (67634-14-4); dietil ciclohexano-1,4-dicarboxilato (72903-27-6); 5-hexiloxolan-2-ona (706-14-9); (12E)-1-oxaciclohexadec-12-en-2-ona (111879-80-2); [2-[1-(3,3-dimetilciclohexil)etoxi]-2-metilpropil]propanoato (141773-73-1); Hexametilindanopirano (1222-05-5); 2-ciclododecilpropan-1-ol (118562-73-5); 1-(2,3,8,8-tetrametil-1,3,4,5,6,7-hexahidronaftalen-2-il)etanona (54464-57-2); Carboxaldehído de Iso Hexenil Ciclohexenilo (37677-14-8); (3-pentiloxan-4-il) acetato (18871-14-2); [(1R,2S)-1-metil-2-[(1R,3S,5S)-1,2,2-trimetil-3-biciclo[3.1.0]hexanil]metil]ciclopropil]metanol (198404-98-7); Aldehído Laurico (112-54-9); 3-metil-5fenilpentanal (55066-49-4); (5E)-3-metilciclopentadec-5-en-1-ona (63314-79-4); 1-(3,5,5,6,8,8-hexametil-6,7-dihidronaftalen-2-il)etanona (1506-02-1); 2-[2-(4-metil-1-ciclohex-3-enil)propil]ciclopentan-1-ona (95962-14-4); 1-(2,2,6-trimetilciclohexil)hexan-3-ol (70788-30-6); Para Hidroxi Fenil Butanona (5471-51-2); 3-(7,7-dimetil-4-biciclo[3.1.1]hept-3-enil)propanal (33885-51-7); 1-3,3-(((dimetilciclohexil)etoxi)carbonil)metil propionato (236391-76-7); 2-etil-4-(2,2,3-trimetil-1-ciclopent-3-enil)but-2-en-1-ol (28219-61-6); 1-oxacicloheptadecan-2-ona + Ciclopentadecanona (109-29-5/507-72-7); 2-(4-metil-1-ciclohex-3-enil)propan-2-ol (8000-41-7); Vanillina (121-33-5); y ciclohexadec-5-en-1-ona (37609-25-9).

PATENT SPECIFICATION

NO DRAWINGS

988.502



Date of Application and filing Complete Specification March 13, 1964.

No. 10811/64.

Application made in France (No. 928,161) on March 15, 1963.

Complete Specification Published April 7, 1965.

© Crown Copyright 1965.

Index at acceptance: —C2 C(2B52A1, 3A5C1B2, 3A5F2, 3A5H); A5 B(31, 35)

Int. Cl.: —C 07 c//A 61 k

COMPLETE SPECIFICATION

New Aldehyde Useful in Perfumery

We, RHONE-POULENC S.A. a French Body Corporate of 22, Avenue Montaigne, Paris, France, do hereby declare the invention for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

THIS INVENTION relates to aldehydes useful in perfumery.

It is known to use *p*-isopropyl- α -methyl-dihydrocinnamic aldehyde (also called cyclamen aldehyde) in perfumery. This compound the odour of which is reminiscent of that of cyclamen is of considerable importance in the reconstitution of the perfume of this flower, but its use is fairly narrowly limited in other floral scents, except in the case of lilac, lily of the valley and violet, which accept it in minor amount.

It has now been found that the new compound, *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde, which has a fresh flowery scent with some similarity to lilac and cyclamen, can be almost as widely used as hydroxycitronellal. Thus, many flower perfumes which are incompatible with cyclamen aldehyde accept the new compound readily, even in relatively high proportion. This is the case notably with the perfumes of lilac, lily of the valley, hyacinth, lily, wistaria, magnolia, sweet pea, and orange blossom.

While in modern mixed scents, cyclamen aldehyde is sometimes useful, it can only be used in small proportions and generally recourse must be had to fatty aldehydes to conceal its excessively marked scent. *p*-Isobutyldihydrocinnamic aldehyde, on the other hand, may be used in distinctly higher proportions without its scent becoming conspicuous and without distorting the general scent of the composition.

It is known from French Patent No. 1,117,132 to use *p*-t-butyl- α -methyl-dihydrocinnamic aldehyde, and from United States

Patent No. 2,976,321 to use *p*-t-butyldihydrocinnamic aldehyde, the latter differing from its α -methylated homologue only by having an odour about four times as strong. The addition of these aldehydes to floral compositions does not substantially modify their general perfume, but, while they strengthen the odour of the composition, their action is scarcely more advantageous than that of, for example, an association of hydroxycitronellal, terpineol and linalool.

p-Isobutyldihydrocinnamic aldehyde possesses an odour of the cyclamen type, but since it has a fresh flowery scent, it can be used to give to compositions in which it is incorporated a sharper floral scent. Moreover, it possesses an inherent broad and full scent having a suggestion of sandalwood, labdanum, iris, lime tree and lilac, which renders it irreplaceable. Its odour is particularly well developed and maintained in toilet and cosmetic preparations in which it shows persistence, as well as keeping properties, which renders it particularly valuable. Among the toilet and cosmetic preparations in which it may advantageously be incorporated, there may be mentioned beauty powders, toilet talcum powders, creams, more especially cold creams, anti-perspirants, toilet soaps, shampoos, and aerosols. It may also be incorporated without disadvantage in detergent products. The new compound does not, moreover, in the usual concentrations, produce any toxic or disagreeable effect on the skin or mucous membranes.

p-Isobutyldihydrocinnamic aldehyde is consequently a perfumery product of the highest grade which is superior to all known products possessing an olfactory character of the same type.

It may be prepared by the process generally described in French Patent No. 1,229,634 and its addition No. 73,427. Thus, in accordance with a feature of the invention,

[Price 1]

the new compound is prepared by reacting isobutylbenzene with acrolein or with an acrolein diacrylate in the presence of titanium tetrachloride, optionally activated by boron trifluoride or a boron trifluoride complex, and when a said diacrylate is used, hydrolysing the resulting enolic acrylate. A mixture of *p*- and *o*-isobutyldihydrocinnamic aldehydes is thus obtained, which may contain up to 30–40% by weight of *ortho* isomer, which can be eliminated by any appropriate means, for example by recrystallization of the bisulphite derivative. However, this purification is not essential and the presence of considerable quantities of *ortho* isomer (up to 40% by weight) constitutes in practice only a dilution of the *para* isomer in the mixture and does not substantially modify its olfactory properties.

It is preferred to react isobutylbenzene with acrolein diacetate in the presence of titanium tetrachloride activated with boron trifluoride diethyl etherate and to hydrolyse the resulting enolic acetate with a dilute mineral acid. The reaction is best effected at -20°C . to 0°C . using an excess of isobutylbenzene, e.g. 4–8 moles per mole of acrolein or acrolein diacrylate.

The following Examples 1 and 2 illustrate the preparation of the new compound.

EXAMPLE 1

Into a 3-litre, three necked, round-bottomed flask provided with a stirrer and a dropping funnel and closed with a column packed with calcium chloride, are charged isobutylbenzene (1206 g.), titanium tetrachloride (369 g.), and boron trifluoride diethyl etherate (5.6 g.). The mixture is cooled to -10°C . with stirring and a mixture of acrolein diacetate (285 g.) and isobutylbenzene (270 g.) is run-in in 2 hours through the dropping funnel, cooled by circulation of brine at -10°C . the temperature of the flask being maintained between -10°C . and -14°C . The mixture is stirred for a further one and a half hours after the end of the addition. The mixture is then poured on to 1500 g. of ice and 300 cc. of hydrochloric acid ($d=1.18$). The lower aqueous layer is extracted with 150 cc. of benzene, and the extract is added to the organic layer, which is then washed with 180 cc. of water and 3×200 cc. of 5% aqueous sodium tartrate solution, and then dried over anhydrous magnesium sulphate. The excess of benzene and isobutylbenzene is separated by distillation, and 392 g. of a residue are obtained, which is crude enolic acetate.

Into a 3-litre, round-bottomed flask provided with a stirrer and a reflux condenser are charged crude enolic acetate (357 g.), 6N sulphuric acid (300 cc.), alcohol (95%) (1500 cc.), and hydroquinone (0.2 g.). The apparatus is purged with nitrogen, and main-

tained under nitrogen and refluxed for 9 hours. After cooling to 60°C ., 750 cc. of water are added. The reflux condenser is replaced by a Vigreux column and the ethyl acetate and the alcohol are distilled off. After cooling to 25°C ., the organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with 200, 150 and 150 cc. of diethyl ether. The ethereal extracts are added to the organic layer, which is washed with water until the washing water is free from sulphate ions. The organic solution is dried over anhydrous magnesium sulphate and the ether is driven off on the water bath. The residue is then distilled under reduced pressure, 184.5 g. of isobutyldihydrocinnamic aldehyde boiling under 1.5 mm. Hg at $98-104^{\circ}\text{C}$. are thus obtained (i.e. a yield of 59% calculated on the acrolein diacetate employed).

This product containing 70% by weight of *para* isomer (as determined by vapour phase chromatography) may be employed as such in perfumes. If it is desired to isolate the *para* isomer, it is possible, for example, to recrystallise the bisulphite derivative of the mixture and to regenerate the *para* isomer from its bisulphite derivative. *p*-Isobutyldihydrocinnamic aldehyde is a liquid boiling under 1.5 mm. Hg at 104°C ., $n_D^{20}=1.5063$, its semicarbazone melting at 144°C .

EXAMPLE 2

Into a 35-litre, stainless-steel reactor purged with nitrogen and provided with a mechanical stirrer, the temperature of which may be adjusted by circulation of cooling fluids, are charged isobutylbenzene (5765 g.), titanium tetrachloride (1765 g.) and boron trifluoride diethyl etherate (26.8 g.). When the mixture has been cooled to -15°C ., a mixture of acrolein diacetate (1363 g.) and isobutylbenzene (1294 g.) is introduced through a dropping funnel, at this temperature and in 2 hours 15 minutes. The mixture is stirred for a further $1\frac{1}{2}$ hours at -15°C . after the end of the running-in, and the dark red reaction mass is rapidly run, with stirring, into a 100 litre enamelled tank containing 8 kg. of crushed ice and 1.45 litre of hydrochloric acid ($d=1.18$). The reactor is rinsed with 2×1.5 l. of benzene, which is added to the contents of the tank.

The organic layer (after removal of the water) is first washed with one litre of water and then with 3×1 litre of a 50 g./l sodium bicarbonate solution and then dried with 250 g. of anhydrous sodium sulphate. The benzene is eliminated by distillation and 5930 g. of isobutylbenzene are then recovered at up to 78°C . under 1 mm. Hg. 1555 g. of the enolic acetate of isobutyldihydrocinnamic aldehyde are finally obtained boiling between 113° and 126.5°C ., under a pressure of 0.5 mm. to 1 mm. Hg., and 138 g. of distillation residue

remain. The yield of distilled enolic acetate is 77.8% calculated on the acrolein diacetate.

Into a nitrogen-purged 50-litre, glazed-steel reactor provided with a stirrer are charged isopropanol (20.61), enolic acetate (3807 g.) and 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (2.34 g.). After stirring *N* sulphuric acid (3282 cc.) are added. The mixture is heated to reflux in 10 minutes and refluxed for 4 hours. It is then cooled under nitrogen to 20°C. and neutralised with 1340 cc. of 2.5*N* caustic soda, and 20 litres of a mixture of water and isopropanol are then distilled. Another 2.5 litres of water are run into the reactor and 4.5 more litres of a mixture of water and isopropanol are distilled.

After cooling to 20°C., the lower aqueous phase (about 4 litres) is run-off, and this aqueous layer is extracted with 2×1 litre of diethyl ether. The ethereal extracts are added to the organic layer left under nitrogen in the reactor. The combined organic layer is then dried over 300 g. of anhydrous sodium sulphate and distilled. 2972 g. of isobutyldihydrocinnamic aldehyde are thus obtained, boiling at 82–102°C. under 0.5 mm. Hg and having a purity of 93.7%. This is a yield of 89.2% calculated on the enolic acetate. The mixture contains 68% by weight of *para* isomer (by gas chromatography) and can be used directly in perfume compositions.

Pure *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde may be isolated as follows. Into a 50-litre, glazed-steel reactor purged with nitrogen are charged 6 kilograms of sodium bisulphite solution (31.6% by weight) and 18 litres of water. The solution is stirred and heated to 60°C., at which temperature 2910 g. of isobutyldihydrocinnamic aldehyde are run-in. The mixture is stirred for a further hour, the temperature being allowed to fall to 53°C. After gradual cooling to 10°C., the bisulphite compound is separated and washed with 3×2 litres of sodium bisulphite solution (10% by weight). The bisulphite compound is then resuspended in 30 litres of water, stirred and heated under nitrogen to 50°C. 3 Kilograms of sodium carbonate are introduced and the mixture is maintained at 60°C. for one hour and the organic layer formed is separated. The aqueous layer is extracted with 2×10 litres of cyclohexane, and the organic layers are collected and washed with distilled water until the washing water is neutral.

On distillation of the organic layer, 1902 g. of *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde, b.p. 94–96°C./1 mm. Hg., $d_{20} = 0.943$, $n_D^{20} = 1.505$, are obtained.

The following Examples 3 to 7 illustrate

the use of isobutyldihydrocinnamic aldehyde in perfumery compositions.

EXAMPLE 3

Lilac composition		Parts by weight	
Benzyl acetate	- - - -	45	
α -Amylcinnamic aldehyde	- - - -	70	
Phenylethyl alcohol	- - - -	180	
Anisic aldehyde	- - - -	45	70
Hydroxycitronellal	- - - -	90	
Heliotropin	- - - -	90	
Phenylacetaldehyde dimethylacetal	- - - -	10	
Terpineol	- - - -	260	
Cinnamic alcohol	- - - -	90	75
Isoeugenol	- - - -	20	
Isobutyldihydrocinnamic aldehyde (containing 70% by weight of <i>para</i> isomer)	- - - -	100	
		1000	80

EXAMPLE 4

Wistaria composition		Parts by weight	
Phenylethyl alcohol	- - - -	125	
Hydroxycitronellal	- - - -	50	85
Heliotropin	- - - -	50	
Terpineol	- - - -	125	
Eugenol	- - - -	100	
Amyl salicylate	- - - -	75	
Benzyl acetate	- - - -	50	90
Ylang-ylang oil	- - - -	50	
Linalool Brazil	- - - -	75	
Ionone 100%	- - - -	25	
2-Methoxynaphthalene	- - - -	15	
Anisic aldehyde	- - - -	100	
<i>Para</i> -methylacetophenone	- - - -	25	
Vanillin	- - - -	10	95
Methyl methylantranilate	- - - -	25	
Isobutyldihydrocinnamic aldehyde (containing 70% by weight of <i>para</i> isomer)	- - - -	100	
		1000	100

EXAMPLE 5

Sweet pea Composition		parts by weight	
Benzyl acetate	- - - -	300	
Phenylethyl acetate	- - - -	25	105
Cinnamic alcohol	- - - -	50	
Alpha-amylcinnamic aldehyde	- - - -	50	
Methyl anthranilate	- - - -	5	
Anisic aldehyde	- - - -	25	
Geraniol	- - - -	50	110
Isoeugenol	- - - -	25	
Linalool Brazil	- - - -	15	
Amyl salicylate	- - - -	25	

	Benzyl salicylate	-	-	-	-	100
	Terpineol	-	-	-	-	170
	2-Methoxynaphthalene	-	-	-	-	10
	Methyl phthalate	-	-	-	-	50
5	Isobutyldihydrocinnamic aldehyde (containing 70% of <i>para</i> isomer)					100
						1000

EXAMPLE 6

Aerosol

- 10 A lilac composition according to Example 3 is dissolved in a proportion of 1.5% by weight in 95% ethanol. This solution is packed in aerosol bottles by the usual technique, using butane as propellant. The aerosol obtained retains its initial scent without change as long as the odour is perceptible.

EXAMPLE 7

Talcum powder

- 20 1.5% of *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde is mixed with a talcum powder. The perfumed talcum obtained retains its odoriferous character in a particularly satisfactory manner.

WHAT WE CLAIM IS:—

- 25 1. *p*-Isobutyldihydrocinnamic aldehyde.
2. Mixtures of *o*- and *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehydes containing at least 60% by weight of the *para*-isomer.
3. Process for the production of *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde which comprises
30 reacting isobutylbenzene with acrolein or with

an acrolein diacylate in the presence of titanium tetrachloride and, when a said diacylate is used, hydrolysing the resulting enolic acylate to liberate the free aldehyde.

4. Process according to claim 3 in which isobutylbenzene is reacted with acrolein diacetate in the presence of titanium tetrachloride activated with boron trifluoride diethyl etherate, and the resulting enolic acetate is hydrolysed with a dilute mineral acid.

5. Process according to claim 3 or 4 in which the reaction of isobutylbenzene with acrolein or an acrolein diacylate is carried out at -20° to 0°C . using 4 to 8 moles of isobutylbenzene per mole of acrolein or acrolein diacylate.

6. Process according to claim 3 substantially as described in Example 1 or 2.

7. *p*-Isobutyldihydrocinnamic aldehyde and its mixtures with *o*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde when prepared by the process of any of claims 3 to 6.

8. Perfumes and scented toilet and cosmetic products comprising *p*-isobutyldihydrocinnamic aldehyde.

9. Perfumes and scented toilet and cosmetic products as claimed in claim 8 having an odour of lilac, wistaria or sweet pea.

10. Perfumes and scented toilet and cosmetic products as claimed in claim 8 substantially as described in Examples 3 to 7.

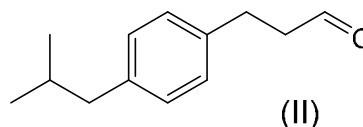
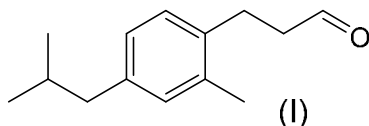
J. A. KEMP & CO.,
Chartered Patent Agents,
14, South Square, Gray's Inn,
London, W.C.1.

Leamington Spa: Printed for Her Majesty's Stationery Office by the Courier Press.—1965.

Published at The Patent Office, 25, Southampton Buildings, London, W.C.2, from which copies may be obtained

***In vitro* metabolism study, following the same procedure as described in Example 3 of the application**

A comparison of the claimed compound (I), and the compound (II) disclosed in D3 (GB 988502) .



Cryopreserved hepatocytes from male rats (Sprague Dawley; Lifetechnologies) were defrozen, washed in Cryopreserved Hepatocytes Recovery Medium (CHRM; Lifetechnologies) and suspended in Williams E Medium (WEM; Lifetechnologies). The compound of formula (I) or the compound of formula (II) (final concentration: 100 μ M) were added to the cells (1×10^6 viable cells/ml) and suspensions were incubated up to 4 hours at 37°C on a shaker in duplicate. Metabolism of testosterone was monitored as positive control. Decrease of the test compounds and formation of the corresponding benzoic acid derivative, 4-isobutyl-2-methyl benzoic acid and 4-isobutyl-benzoic acid respectively, was determined by GC-MS analysis of methyl-esters formed after derivatisation with trimethylsilyl-diazomethane (Sigma-Aldrich) in methanol. The test compounds react with diazomethane yielding a methyl-ketone which was used for the quantification of the compounds (I) and (II). Metabolism was stopped with ice cold 1 M HCl, samples were extracted with tert-butyl methyl ether (MTBE) and analysed by GC-MS. Incubations containing testosterone as control were also stopped with ice cold 1 M HCl, centrifuged to separate the cells, filtrated and the decrease of testosterone analysed by LC-MS. To quantify decrease of the test substances and formation of the benzoic acid metabolites, calibration curves of compound (I) and (II), 4-isobutyl-benzoic acid and 4-isobutyl-2-methyl benzoic acid were prepared in hepatocyte incubation medium, extracted and analysed like the hepatocyte samples.

A rapid decrease of testosterone as positive control was observed indicating that the hepatocytes were metabolically active. The compound of formula (I) and (II) were metabolised rapidly in rat hepatocytes and no residual compound was measured after 4 h. Whereas 4-isobutyl benzoic acid was detected as metabolite of compound (II) (31.9 – 38.25 μ M; two independent experiments with duplicate samples per treatment), no 4-isobutyl-2-methyl benzoic acid was formed from compound (I) (four independent experiments with duplicate samples per treatment) (Table 1). Limit of detection was <1 μ M.

Table 1. Concentrations of compound (I) and (II) and formation of corresponding benzoic acid metabolites in rat hepatocytes within 4 hours incubation. Initial test concentration at 0 hours incubation was 100 μM .

Compound tested	Residual test compound	Theoretical structure of benzoic acid derivative	Amount benzoic acid derivative formed
Compound (I)	0 μM	4-isobutyl-2-methyl benzoic acid	not detected (< 1 μM)
Compound (II)	0 μM	4-isobutyl-benzoic acid	31.9 – 38.25 μM

Therefore, the methyl substitution at the benzene ring of the compound of formula (I) prevents the formation of the corresponding benzoic acid derivative *in vitro*.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 15265250
Recibo: 17-60584
Fecha: 01/08/2017

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 99208
CUS: 273396291

Patente PCT

3-(4-ISOBUTIL-2-METILFENIL)-PROPANAL COMO INGREDIENTE DE PERFUME

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400