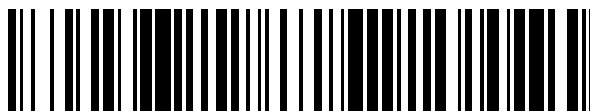


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 088**

51 Int. Cl.:

C07D 251/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015 PCT/IB2015/059892**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16103185**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015 E 15830862 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3237390**

54 Título: **Método para la producción industrial de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina y su uso en presencia de aminas**

30 Prioridad:

23.12.2014 IT VE20140070
23.12.2014 IT VE20140071

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2019

73 Titular/es:

CROSSING S.R.L. (100.0%)
Via dell' Istituzione 27/H
31100 Treviso, IT

72 Inventor/es:

BEGHETTO, VALENTINA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 733 088 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

Método para la producción industrial de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina y su uso en presencia de aminas

Campo de aplicación de la invención.

La presente invención se refiere al sector de los agentes activadores para las reacciones de condensación, reticulación, injerto y curado que intervienen en los procesos de estabilización de matrices de colágeno, y para la condensación de polímeros naturales y sintéticos.

En particular, la invención se refiere al proceso que utiliza 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas como agentes activadores para las reacciones de condensación, reticulación, injerto y curado, y para la estabilización de matrices de colágeno, así como para la condensación de polímeros, y las múltiples aplicaciones de dichos reactivos en diversos sectores industriales, entre los que se encuentran la industria del curtido y la industria de procesamiento de cuero.

Técnica anterior

Comúnmente, las amidas, ésteres y tioésteres se forman a partir de la reacción entre una amina, un alcohol, un tioalcohol y un ácido carboxílico "activado", es decir, obtenidos por formación de cloruros de acilo, anhídridos mixtos o ésteres activados. Estas reacciones subyacen a los procesos para la producción de una vasta gama de productos en los sectores más diversos, como los de productos farmacéuticos, polímeros, envases, alimentos, tisús, etc.

En particular, las carbodiimidas son reactivos orgánicos ampliamente utilizados para la formación de enlaces amida, enlaces éster, enlaces tioéster, etc., en la medida en que son capaces de reaccionar con ácidos carboxílicos para formar una especie intermedia activa que, en presencia de una amina, alcohol o tioalcohol, reacciona para formar el enlace deseado [A. El-Faham, Chem. Rev., 2011, 111, 6557-6602]. Una de las carbodiimidas más utilizadas es la dicitlohexilcarbodiimida (DCC); sin embargo, durante la reacción, el DCC conduce a la formación de un coproducto tóxico que debe eliminarse cuidadosamente al final de la reacción. Las reacciones en presencia de carbodiimidas se llevan a cabo predominantemente en un disolvente orgánico, ya que estas moléculas no son estables en disolución acuosa, excepto por el hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC). Sin embargo, la EDC requiere el uso combinado de cantidades equimolares (o cantidades más altas) de N-hidroxisuccinimida (NHS), que es bastante inestable y debe almacenarse a baja temperatura (aproximadamente -20 °C) y es muy costosa. Actualmente, este reactivo es, en cualquier caso, uno de los más utilizados para la producción de poliaminoácidos y de otros derivados farmacéuticos de alto valor añadido, así como para la reticulación de colágeno, para la reconstrucción de tendones y retinas, la producción de hidrogeles, etc. [US 8,691,279, US 2012/0009223 A1].

En el sector de la biotecnología, las carbodiimidas (por ejemplo, EDC/NHS) se usan ampliamente como alternativas al glutaraldehído para la reticulación del colágeno gracias a su menor toxicidad. Sin embargo, las propiedades de los materiales reticulados con el uso exclusivo de carbodiimidas, la temperatura de gelatinización (Tg) y las propiedades físico-mecánicas son claramente inferiores.

Para obtener matrices de colágeno con características comparables a las obtenidas con glutaraldehído, acil azidas y glicerol [E. Khor, Biomaterials, 1997, 18, 95-105], las carbodiimidas se usan normalmente en presencia de agentes reticulantes que permanecen unidos permanentemente al tejido de colágeno [X. Duan, Biomaterials, 2006, 27, 4608-4615].

Se sabe que los derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, y en particular sus sales de amonio cuaternario, representan una alternativa válida a las carbodiimidas y pueden usarse, también en un ambiente acuoso, para la formación de enlaces amida, enlaces éster y enlaces tioéster mediante reacciones de reticulación, injerto, curado, etc. en fase homogénea y/o heterogénea [US 6,458,948 B1, ZJ Kaminski, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 16912-16920]. En un gran número de casos, estos reactivos son más eficientes que otros agentes de acoplamiento conocidos hasta la fecha, como DCC, EDC/NHS, PyBOP, HATU, HBTU, etc. Una alternativa, actualmente poco empleada, es recurrir al uso de sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, y en particular cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4 -metilmorfolinio (DMTMM) (el único disponible comercialmente), para la estabilización de matrices complejas para uso médico, compuesto de colágeno en combinación con otras matrices naturales y/o sintéticas [EP1748985 B1, US 2008/0234254 A1, US 2011/118265 A1, US 8,119,592, WO 2010/056778A].

Las sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas no presentan problemas de toxicidad en los productos finales ya que no se retienen allí y pueden eliminarse fácilmente al final del tratamiento/reacción. Por estas razones, la bibliografía científica sobre DMTMM ha experimentado un crecimiento continuo en los últimos años. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional No. WO 2014/063102 presenta el uso de DMTMM para la preparación de lubricantes artificiales para cartilago. Sin embargo, los derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas son muy sensibles al disolvente, y esto constituye un límite para su uso. Hasta el día de hoy, la bibliografía sobre la síntesis de derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas es bastante limitada y en todos los casos implica al menos dos etapas: 1) síntesis del derivado de triazina 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina correspondiente en presencia de una amina en un disolvente dado, normalmente uno orgánico; 2) recuperación y purificación del producto antes del uso [US 6,458,948B1; US 2003/0153785A1; EU174962B1/2006; WO2007/051496A1; SSA Raw, Tetrah. Lett., 2009, 50, 946-948]. Sin embargo, este protocolo, que generalmente se usa para la síntesis de compuestos orgánicos, también

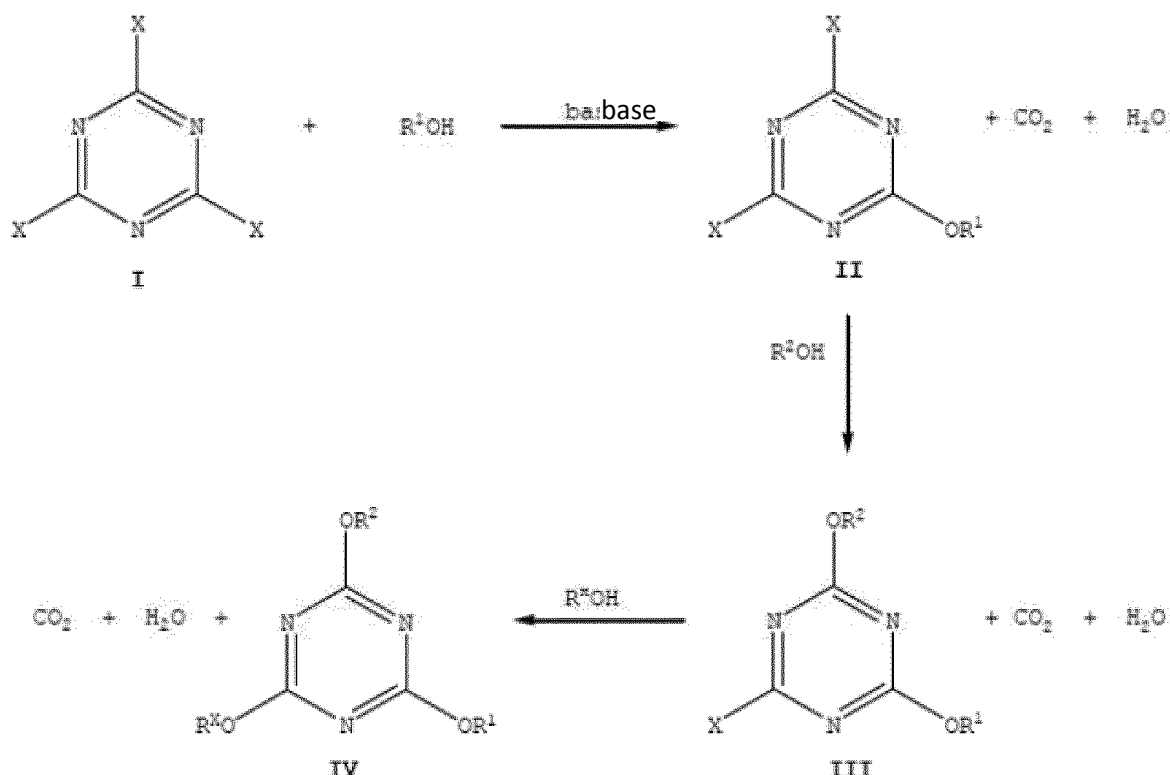
conocido como "Protocolo de producto aislado" (IPP), presenta un cierto número de características críticas, sobre todo desde el punto de vista de la producción industrial, en tanto en cuanto requiere reactores complejos, grandes cantidades de disolventes, etapas de purificación complicadas, etc., que además reducen considerablemente el rendimiento del producto deseado, lo que conduce a un aumento en los costes operativos y por lo tanto en los precios de venta.

M. Kunishima *et al.* han estudiado el mecanismo de reacción de las deshidrocondensaciones en presencia de sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas [Chem. EUR. J. 2012, 18, 15856-15867]. Los autores dan algunos ejemplos de las reacciones llevadas a cabo en CH_2Cl_2 , un disolvente en el que las sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas son altamente inestables, conduciendo a una rápida descomposición. Para superar este problema, los autores presentan algunos ejemplos de reacciones entre un ácido carboxílico y una amina primaria, en presencia de CDMT y una amina terciaria, pero probablemente debido al disolvente utilizado (CH_2Cl_2) y la ausencia de tampones, agentes auxiliares, etc., en la mayoría de los casos, el producto principal obtenido es el producto de la condensación entre la triazina y la amina primaria, en lugar de la amida deseada. Actualmente, solo 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), están disponibles comercialmente, a precios muy altos, debido a la falta de un proceso adecuado a escala industrial para su producción (en términos de kilogramos por día o toneladas por día).

En la bibliografía reciente, se han descrito muchos ejemplos de aplicaciones que utilizan DMTMM obtenida por medio de IPP, que, sin embargo, tienen algunos problemas para encontrar un uso a nivel industrial también por los problemas relacionados con el uso de DMTMM (altos costes, baja disponibilidad, inestabilidad en el tiempo, etc.) [US 2013/0123508 A1, EP 1992364 A1]. El DMTMM tiene un coste que es más de trescientas veces el coste promedio de los agentes de activación equivalentes que se utilizan actualmente para la síntesis de polímeros, biomateriales y cuero. Además, las sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas son generalmente inestables a temperatura ambiente durante largos períodos [US 2003/0153785 A1] y pueden estar sujetas a descomposición parcial o total si no se envían y almacenan en condiciones adecuadas. Para garantizar su conservación, el DMTMM debe enviarse y almacenarse a -20°C . El coste de DMTMM está directamente relacionado con el coste y la disponibilidad de CDMT a partir de la cual se sintetiza.

La bibliografía sobre la síntesis de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas se refiere principalmente a la preparación de CDMT. Uno de los aspectos fundamentales de la síntesis de CDMT, al igual que las 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas en general, es el control del curso de la reacción para minimizar o eliminar completamente la formación de productos secundarios.

Actualmente, el único protocolo para la síntesis de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas se describe en el documento US 2002/0123628 y se refiere a la síntesis en una escala de algunos gramos llevada a cabo con equipo de laboratorio normal. La reacción generalmente se lleva a cabo a partir de un cloruro cianúrico en presencia de un alcohol, metanol prevalentemente, y una base, preferiblemente de NaHCO_3 . Durante la reacción, se forman agua y CO_2 . En el documento No. US 2002/0123628, los autores plantean como un requisito básico para obtener una buena selectividad y rendimientos de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas que la cantidad de agua presente al inicio y al final de la reacción siempre debe ser menor que 2,5 mol por mol de halogenuro cianúrico (compuesto de fórmula I, en lo sucesivo, también denominado simplemente "I", en el esquema de reacción presentado a continuación). En consecuencia, dado que el agua es un subproducto de la reacción, para obtener altos rendimientos de CDMT de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente, es necesario que todos los disolventes se destilen y se desecuen antes de su uso y posiblemente que las reacciones se realicen en atmósfera inerte. Además, se requiere una gran cantidad de alcohol, utilizado como reactivo y como disolvente para reducir la viscosidad del sistema (relación alcohol/I = 5-50 mol/mol). Al final de la reacción, el producto debe ser recuperado por extracción con agua/disolventes orgánicos y después se desecó, y el disolvente orgánico evaporado. En el esquema que aparece a continuación se presenta la síntesis de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, junto con los productos secundarios que pueden formarse durante la reacción.



donde:

R^x es R¹ o R²; R¹ y R² se eligen independientemente de: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃; y X es Br o Cl.

- 5 Según a Dudley [J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2986-2990] la adición de cantidades variables de agua para la síntesis de CDMT mejora la homogeneidad del sistema (relación I/base/H₂O/MeOH=1/2/2/8). Sin embargo, el autor no analiza la evolución de la cinética de formación del compuesto de fórmula IV, ya que la velocidad de adición de los reactivos varía. Sobre la base de nuestros estudios, se ha encontrado que si la adición del compuesto de fórmula I es demasiado rápida (exotérmica), se forman porcentajes variables del compuesto de fórmula IV (de 5 a 25%), con el consiguiente mayor consumo de metanol. En consecuencia, este procedimiento requiere grandes cantidades de metanol, con rendimientos de menos del 74%. J. Cronin [Synth. Commun., 1996, 26, 3491-3494] en su trabajo presenta una metodología empleada exclusivamente para la síntesis de CDMT, que, según el autor, puede usarse hasta un máximo de 20 kg. Sin embargo, no se presentan detalles con respecto a la ampliación de escala y, en efecto, no hemos podido reproducir el protocolo de Cronin para cantidades superiores a 50 g de CDMT, y las mezclas complejas que contienen
- 10
- 15 compuestos de fórmulas II, III y IV se produjeron en porcentajes variables.

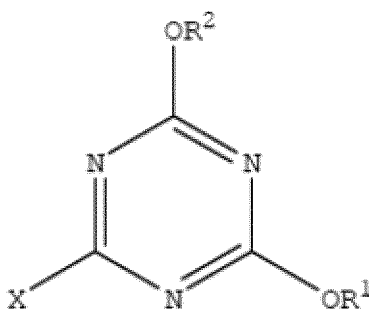
Sumario de la invención

Es un objeto de la invención el uso de dichas 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas y de las composiciones que las incluyen como agentes para activar reacciones de condensación, reticulación, injerto y curado.

- 20 También cae dentro del alcance de la presente invención el uso de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas en procedimientos para curtir pieles, donde su aplicación es particularmente ventajosa. En esta forma particular de reacción, la invención prevé que la estabilización de la piel se obtenga por medio de la reacción con dos reactivos, en sucesión o previamente mezclados, uno de los cuales comprende una o más 2-halo-4,6-dialcoxi-1, 3,5-triazinas, y el otro comprende una o más aminas terciarias alquílicas heterocíclicas, lineales, ramificadas, aromáticas, cíclicas.

Descripción detallada de la invención

- 25 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula III,



(III)

donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃; y

X es Cl⁻ o Br⁻

- 5 a saber, las 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, son capaces de actuar como agentes para activar reacciones de condensación, reticulación, injerto y curado y en procesos de estabilización de matrices de colágeno, así como de condensación de polímeros naturales y sintéticos, como celulosa y/o celulosas modificadas, polisacáridos, almidón, lignina, etc., y su aplicación es muy ventajosa en términos de facilidad de uso, conveniencia económica y estabilidad en el tiempo de estos compuestos.
- 10 Por lo tanto, a través de un método específico que los utiliza, que constituye el objeto de la invención que se describe aquí, es posible reducir los costes generales considerablemente en comparación con los métodos utilizados para el mismo propósito en la técnica anterior y reducir el impacto ambiental del proceso, limitando la cantidad de disolventes, energía y tiempo necesarios para su preparación e implementación.
- 15 El método de estabilización de matrices de colágeno y de condensación de polímeros naturales y sintéticos que constituye el objeto de la presente invención se presenta, por lo tanto, como una metodología alternativa a la preparación que utiliza IPP.
- En particular, el método de estabilización de matrices de colágeno y de condensación de polímeros que constituye el objeto de la presente invención se obtiene a partir de la reacción de dos reactivos, designados, para los fines de la presente invención, como "primer reactivo", o Reactivo 1" y "segundo reactivo" o "Reactivo 2".
- 20 De acuerdo con la presente invención, el reactivo 1 es una composición que comprende:
- al menos un compuesto de fórmula III (2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina);
- un tampón;
- una sal;
- un disolvente.
- 25 De acuerdo con la presente invención, el Reactivo 2 es una composición que comprende:
- una amina terciaria;
- un tampón;
- un disolvente.
- El reactivo 2 puede comprender además un aditivo para el tampón.
- 30 Por lo tanto, las composiciones de los dos reactivos mencionados anteriormente, Reactivo 1 y Reactivo 2, son esenciales para la implementación del método de acuerdo con la invención.
- El reactivo 1 es una composición que comprende como principio activo una o más 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas en una concentración que oscila entre 0,1M y 1,0M. La composición que constituye el Reactivo 1 también comprende un tampón, preferiblemente un tampón Good, elegido en el grupo: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato, succinato. La composición que constituye el Reactivo 1 comprende una base o una
- 35 sal de fórmula X⁺Y⁻, donde X⁺ es Na⁺, K⁺ o Ag⁺, e Y⁻ es: ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, CO₃²⁻, Cl⁻, HCO₃⁻.
- La composición que constituye el Reactivo 1 comprende un disolvente elegido en el grupo de: éteres alifáticos,

halogenados, alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, amidas, carbonatos, DMSO y agua.

El reactivo 2 es una composición que comprende como principio activo una o más aminas terciarias heterocíclicas, aromáticas, cíclicas, ramificadas, lineales y/o sus sales cuaternarias, en una concentración que oscila entre 0,1 M y 1,0 M. La composición que constituye el Reactivo 2 también comprende un tampón, preferiblemente un tampón Good, elegido en el grupo: HEPES, MOPS, TRIS, citrato de tri-Na, Tris-Cl, TAPS.

La composición que constituye el Reactivo 2 comprende un disolvente elegido en el grupo de: éter alifático, halogenado, alcohol, cetona, éster, hidrocarburo aromático o alifático, amida, carbonato, DMSO y agua.

En algunas realizaciones particularmente preferidas, el Reactivo 2 puede comprender además aditivos para el tampón, que se eligen en el grupo: NaCl, Na₂HPO₄, NaOAc, KCl, SDS, glicina, ácido bórico, EDTA y NaN₃.

El proceso de estabilización de las matrices de colágeno de acuerdo con la invención encuentra aplicación en múltiples contextos de considerable interés tecnológico e industrial.

A día de hoy, no existe ningún protocolo que use 2-halo-4,6-dialcoxotriazinas en presencia de aminas para la estabilización del colágeno. La presente solicitante ha realizado ensayos que demuestran que el método que constituye el objeto de la invención permite la reticulación de colágeno en polvo dispersado en agua al añadir uno tras otro los dos reactivos, Reactivo 1 y Reactivo 2, como se describe en los ejemplos proporcionados a continuación. De los resultados de la experimentación, se desprende claramente que el procedimiento adoptado para reticular el colágeno de acuerdo con la invención realizado en presencia de los Reactivos 1 y 2, es notablemente superior al obtenido con el IPP. En particular, los Reactivos 1 y 2 han demostrado presentar un mejor comportamiento que los aldehídos, glicerol, agentes reticulantes sintéticos/naturales, carbodiimidas, EDC/NHS y sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, que se utilizan actualmente para la estabilización de colágenos de acuerdo con la técnica anterior, donde normalmente la temperatura de gelatinización (Tg) no supera los 80 °C.

El resultado anterior es particularmente importante para la producción de tejidos y materiales de colágeno con alta estabilidad térmica y su conservación en el tiempo para uso médico y uso en biotecnología (colágeno, cuero, tejidos, córneas, etc.). En base a los resultados obtenidos para la reacción de reticulación del colágeno entre fenetilamina y ácido benzoico, se puede señalar que:

el procedimiento de IPP presenta límites de aplicación en la medida en que no todas las sales de amonio cuaternario de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas se pueden sintetizar, aislar y usar como agentes activadores;

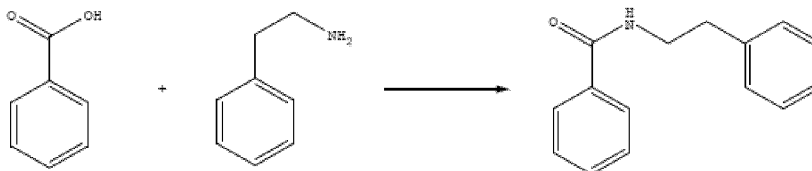
Los Reactivos 1 y 2 permiten superar las dificultades anteriores en la mayoría de los casos con el uso del procedimiento divulgado;

en todos los casos comparables, las 1,3,5-triazinas proporcionan conversiones, comportamiento y características que son iguales o superiores a las obtenidas con el IPP correspondiente;

el protocolo de uso de los Reactivos 1 y 2 puede formularse en presencia de varias aminas, y por lo tanto, según la aplicación, es posible elegir la disponible al precio de mercado más ventajoso;

Los reactivos 1 y 2 que no presentan problemas de actividad ligados a la naturaleza del disolvente pueden además usarse también en disolventes acuosos;

el protocolo presentado en la presente memoria puede ampliarse de escala sin modificaciones sustanciales de gramos a kilogramos y más; la eficacia del método de acuerdo con la invención además se ha verificado para la reacción de condensación entre ácido benzoico y fenetilamina, presentada en el esquema representado a continuación como posible ejemplo no limitativo de condensación entre un ácido genérico y una amina genérica.



La efectividad del procedimiento de acuerdo con la invención también se ha verificado en reacciones de condensación conducidas en colágeno bovino en polvo, utilizado como sustrato estándar para verificar la actividad de los reactivos de las reacciones de reticulación, injerto, condensación y curado, proporcionando datos reproducibles sobre el colágeno en otras formas (colágeno líquido, colágeno hidrolizado, fibras de colágeno, matriz sólida, etc.). Se ha demostrado que no es necesario el uso de agentes de reticulación adicionales, como formaldehído, glutaraldehído, glicerol, etc. Los valores de Tg obtenidos se refieren a la estabilización de la matriz de colágeno obtenida mediante la reticulación exclusiva del colágeno consigo mismo por la acción de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas en presencia de aminas y aditivos diversos.

Además se ha encontrado (Ejemplo 3) que el método, si se realiza en presencia de reactivos quirales, mantiene la enantioselectividad en los productos. Esta característica es de fundamental importancia para la síntesis de fármacos, fragancias, principios activos con alto valor añadido, etc.

En una realización, la presente invención proporciona un método para la estabilización de matrices naturales, tales como celulosa y/o celulosas modificadas. Por ejemplo, utilizando los Reactivos 1 y 2, como se especifica en el Ejemplo 5 de la sección experimental, la carboximetilcelulosa (CMC), que se usa comúnmente para la producción de hidrogeles biodegradables [C. Demitri, International J. Polymer Science, 2013, 1-6] se puede convertir en un material que no es soluble en agua, es biodegradable y presenta características totalmente innovadoras. A partir de una matriz marcadamente hidrófila, se obtiene un material altamente hidrófobo gracias al alto grado de reticulación debido a la reacción de los grupos ácido y alcohol presentes en la CMC, con formación de grupos éster.

En otra realización de la presente invención, descrita en el Ejemplo 6, el uso de los Reactivos 1 y 2 se realiza mediante injerto de polímeros naturales y polímeros sintéticos, para formar poliamidas, poliésteres y politioésteres (Ejemplo 6). En esta realización, el procedimiento representa una alternativa válida para la producción de poliamidas, poliésteres, etc. De esta manera, la preparación de los polímeros, en lugar de realizarse específicamente para cada polímero, permite la síntesis de un polímero base específico, lo que, gracias a la posterior derivación o injerto, asume características específicas. En consecuencia, de esta manera, partiendo de una misma matriz y en una sola etapa, es posible obtener una amplia gama de productos poliméricos conocidos y desconocidos.

En una realización adicional, particularmente preferida, el método de estabilización del colágeno de acuerdo con la invención encuentra aplicación en el sector de la industria del curtido y en el procesamiento de pieles de animales, para permitir su conservación y posterior procesamiento adicional. El método permite tratar las pieles obtenidas de acuerdo con los procedimientos preliminares estándar en una sola etapa con los dos reactivos de curtido, a saber, el primer reactivo, o Reactivo 1, y el segundo reactivo, o Reactivo 2, descritos anteriormente, donde para ambos reactivos el disolvente es agua, para obtener un derivado de colágeno con una alta estabilidad térmica ($T_g \geq 80^\circ\text{C}$), como se muestra en los Ejemplos 7-17.

Los dos reactivos en disolución acuosa son esenciales para la implementación del método de curtido según la invención.

El método para curtir cuero de acuerdo con la presente invención es adecuado para obtener cuero a partir de pieles de animales de matadero comunes, tales como ganado vacuno, ovejas, cabras y caballos. El método es totalmente innovador y extremadamente simple de usar, y además proporciona temperaturas de gelatinización (T_g) incluso superiores a 100°C , que nunca se habían obtenido previamente con los sistemas alternativos de acuerdo con la técnica anterior.

El método de acuerdo con la invención contempla el tratamiento de pieles, es decir, la piel desollada desprovista de pelo y lista para el curtido, según lo previsto por los procedimientos estándar usados también para la preparación de la piel que se va a curtir con sales de cromo (III).

La piel se suspende en agua.

Los Reactivos 1 y 2, como se han definido anteriormente, se añaden al baño de agua que contiene la piel en una concentración que oscila entre 3 y 22% en peso con respecto al peso del conjunto de piel que se va a hacer reaccionar.

Los Reactivos 1 y 2 se pueden añadir al baño simultáneamente, o en sucesión, en el orden Reactivo 1 y después Reactivo 2. Para obtener valores altos de T_g , es preferible que la adición de los dos reactivos se lleve a cabo en dos etapas sucesivas. Alternativamente, los dos reactivos pueden mezclarse previamente en un homogeneizador/reactor con agitación y con el control de temperatura ($10^\circ\text{C} < T < 45^\circ\text{C}$), y después usarse para el bronceado.

En presencia de los Reactivos 1 y 2, el pH del ambiente de curtido no requiere una acidificación previa o neutralización, ya que el tratamiento alcanza su máxima eficacia en un intervalo de valores de pH de entre 5,5 y 8,5. En consecuencia, las muestras de piel sometidas al procedimiento de curtido de acuerdo con la presente invención no necesitan someterse a la etapa previa de decapado, es decir, la etapa preparatoria prevista antes del curtido con cromo, que se lleva a cabo tratando las pieles en una disolución de sal y ácido, más frecuentemente ácido fórmico y ácido sulfúrico, ni la posterior basificación.

Al final de la etapa de curtido realizada en presencia de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas y aminas, el baño agotado se vacía del tambor o reactor utilizado, y este último es lavado con 150-200% en peso de agua, y las pieles así obtenidas se envían a las etapas de procesamiento posteriores.

En consecuencia, el proceso de curtido de la piel llevado a cabo con los Reactivos 1 y 2 de la presente invención comprende las etapas de:

suspensión de pieles en agua en un reactor;

la adición de los dos reactivos de bronceado en agua en una concentración que oscila entre 3 y 22% en peso con

respecto al peso del conjunto de piel para hacer reaccionar; y

extracción del baño gastado del reactor y lavado del reactor con agua.

Además, el cuero obtenido con el método de acuerdo con la invención es adecuado para someterse a los procesos subsiguientes, tales como neutralización, recurtido, engrase, teñido, etc.

5 El procedimiento descrito aquí es totalmente libre de metales, es decir, se obtiene sin el uso de ningún metal como, por ejemplo, cromo, aluminio, hierro, circonio, sales de titanio, etc., y no sufre ninguna contaminación por formaldehído o fenol, porque no utiliza estos reactivos o sus derivados de ninguna manera. Además, al utilizar 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas, no se requiere un tratamiento ácido de las pieles antes del proceso de curtido, lo que también permite la omisión de la etapa de basificación posterior. De esta manera, el proceso de curtido se obtiene en una sola etapa.

10 Los agentes de curtido utilizados en el método de acuerdo con la invención, derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas en presencia de aminas y tampón, según la formulación de los Reactivos 1 y 2, no son equivalentes a los taninos sintéticos, ya que no se retienen dentro de la matriz, sino que actúan exclusivamente como activadores de reticulación, de esta manera curtiendo el cuero. El uso de derivados de triazina de acuerdo con la invención permite obtener altos valores de Tg en 1-4 h. Sin embargo, el tratamiento puede, para cualquier tipo de necesidad particular, prolongarse también durante tiempos más largos, sin alterar en modo alguno la calidad del producto terminado. Esta característica técnica representa una ventaja sobre los procesos clásicos del bronceado con cromo, cuya duración total varía, según el tipo de piel tratada, hasta un máximo de 20-24 h.

15 El método de acuerdo con la presente invención, que utiliza como Reactivo 2 una formulación que contiene una mezcla de dos o más aminas, hace posible obtener un agente de reticulación que tiene acción controlada, que se puede modular para obtener cuero con diferentes características.

20 La efectividad del método que utiliza los Reactivos 1 y 2 que forman el objeto de la invención se ha demostrado mediante ensayos de reticulación o curtido específicos, realizados con los reactivos en muestras de colágeno bovino en polvo. La experimentación con este sustrato proporciona datos reproducibles sobre la efectividad de los dos reactivos y del método correspondiente sobre colágeno sólido, es decir, sobre pieles. En todos los casos, los valores de Tg obtenidos con las muestras de piel son similares a los obtenidos con colágeno en polvo y en cualquier caso comprendido entre 71 °C y 105 °C.

25 La efectividad de los Reactivos 1 y 2, formulados de acuerdo con lo que se ha descrito anteriormente, se ha verificado también en muestras de pieles de bovino previamente suavizadas, desprovistas de pelo, descalcificadas, maceradas y desolladas (pieles) de acuerdo con los procedimientos estándar utilizados para la preparación. De cuero curtido con sales de cromo (III).

30 La metodología descrita de acuerdo con la presente invención está libre de problemas debido a la presencia de sustancias nocivas para la salud en el producto terminado, ya que se sabe que las 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas no permanecen englobadas en la matriz y/o los reactivos utilizados y se eliminan durante los ciclos de lavado al final de la reacción. La efectividad del método de acuerdo con la invención se demuestra ampliamente en los ejemplos presentados en la sección experimental de la presente descripción. Los datos experimentales han demostrado que, utilizando diferentes realizaciones del Reactivo 1 y del Reactivo 2 de acuerdo con la invención, se obtuvieron valores de Tg de hasta 105 °C, con una capacidad de teñido excelente debido al color perfectamente blanco que caracteriza a todas las muestras de las pieles tratadas con estos derivados de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina.

35 De la presente descripción, por lo tanto, parece evidente que dentro del alcance de la invención es también el uso de 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas y de las composiciones que las comprenden como agentes activadores de reacciones de reticulación, injerto, curado y condensación, en particular en los procesos de estabilización del colágeno y de condensación de polímeros sintéticos y naturales, como por ejemplo ácido poliacrílico, polietileno, celulosa y/o celulosas modificadas, polisacáridos, almidón y lignina.

Parte experimental

45 La invención se describirá a continuación a modo de ilustración no limitativa, con referencia particular a algunos ejemplos.

En los ejemplos que se presentan a continuación en la presente memoria con fines ilustrativos no limitativos, los Reactivos 1 y 2 de acuerdo con la invención se identifican y representan con los códigos AaBbCcDdEe y FfGgHhEe, donde a, b, c, d, ... = 0, 1, 2, 3, 4, ... n.

50 En particular, para el Reactivo 1:

A identifica 2,4-dialcoxi-1,3,5-triazinas; por ejemplo, A₁: 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina; A₂: 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina; A₃: 2-cloro-4-metil-6-etil-1,3,5-triazina, etc.

B identifica el tampón, preferiblemente un tampón Good; por ejemplo, B₁: MES; B₂: ACES; B₃: BES, B₄: POPSO; B₅: TRIS; B₆: HEPPSO; B₇: TAPS; B₈: Tris-Citrato de Na.

C identifica el catión de una sal inorgánica X^+ ; por ejemplo, C_1 : Na^+ ; C_2 : K^+ ; C_3 : Ag^+ .

D identifica el anión de una sal inorgánica Y^- ; por ejemplo, D_1 : ClO_4^- ; D_2 : BF_4^- ; D_3 : Cl^- ; etc.

E identifica el disolvente; por ejemplo, E_1 : éter alifático; E_2 : alcohol; E_3 : agua; E_4 : acetona; E_5 : THF; etc.

Para el Reactivo 2:

- 5 F identifica las aminas alifáticas, lineales, ramificadas, cíclicas, aromáticas, heterocíclicas y/o sus sales cuaternarias, por ejemplo, F_1 : TMA (trimetilamina); F_2 : TEA (triethylamina); F_3 : DEMA (dietilmetilamina); F_4 : NMM (N-metilmorfolina); F_5 : NEM (N-etilmorfolina); F_6 : MPD (metilpirrolidina); F_7 : MP (metilpiperidina); etc.

G identifica el tampón, preferiblemente un tampón Good, por ejemplo, G_1 : BES; G_2 : MOPS; G_3 : TRIS; G_4 : POPSO; G_5 : TAPS; G_6 : Tris-Citrato de Na; etc.

- 10 H identifica los aditivos para el tampón; por ejemplo, H_1 : NaCl; H_2 : Na_2HPO_4 ; H_3 : NaOAc; H_4 : KCl; H_5 : SDS; etc. E identifica el disolvente; por ejemplo, E_1 : éter alifático; E_2 : alcohol; E_3 : agua; E_4 : acetona; E_5 : THF; etc.

15 Todos los análisis presentados en la presente memoria se llevaron a cabo con un cromatógrafo de gases Agilent Technologies 6850, utilizando un detector de ionización por llama, equipado con una columna capilar HP5 (metilfenilsilicona al 5%; condiciones de análisis: 50 °C durante 4 min, después 20 °C/min hasta 250 °C). Los espectros de RMN de 1H y ^{13}C se registraron con un espectrómetro Bruker Avance 300 que funcionaba a 300,11 MHz para el espectro de protones y a 75,03 MHz para el espectro de carbono. Los espectros FT-IR (pastilla de KBr) se obtuvieron con un espectrofotómetro Perkin Elmer "Spectrum One". Los análisis de DSC se determinaron con DSC Netzsch STA 409 PC, punto de fusión Buchi 535. Los excesos enantioméricos se midieron por medio de HPLC quiral utilizando un CHIRALCEL OD-H (250 mm x 4,6 mm) con un HPLC Agilent 1100 equipado con un detector UV de 254 nm.

- 20 Ejemplo 1. Condensación entre ácido benzoico y fenetilamina (Ensayo 2 de la Tabla 1) mediante un procedimiento que utiliza el Reactivo 1 ($A_1B_1C_2D_3E_3$) y el Reactivo 2 ($F_6G_2H_2E_3$)

25 En un matraz provisto de agitación magnética, se disolvieron 293,1 mg (2,4 mmol) de ácido benzoico en 15 ml de metanol. A la disolución se añadieron 300 μ L (2,4 mmol) 2 de fenetilamina y 2,4 mL de Reactivo 1. Finalmente, se añadieron 2,4 mL de Reactivo 2. Después de 2h, se tomó una muestra para monitorizar la conversión, que se encontró que era del 60%; después, el disolvente se evaporó usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se disolvió en éter dietílico (30 ml), y posteriormente se lavó con una disolución saturada de Na_2CO_3 , agua, una disolución 1N de HCl, y una disolución saturada de NaCl, se desecó con $MgSO_4$ y se filtró. La solución se secó para obtener el producto en forma de un sólido blanco (450,6 mg, 2 mmol, rendimiento 83%).

- 30 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) δ_H : 7,72-7,31 (m, 2H), 7,52- 7,23 (m, 8H), 6,26 (br s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,95 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ_C : 167,43, 138,86, 134,60, 131,33, 128,75, 128,65, 128,43, 126,76, 126,52, 41,10, 35,67.

Formulación del Reactivo 1 ($A_1B_1C_2D_3E_3$): disolución 1,0M de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, y de 10% en peso de MES, 0,5% en peso de KCl, y agua.

- 35 Formulación del Reactivo 2 ($F_6G_2H_2E_3$): disolución 1,0 M de MPD, 0,5-0,8% en peso de MOPS, 0,5-1,5% en peso de Na_2HPO_4 y agua.

Ejemplo 1 - ensayo comparativo. Reacción de condensación entre ácido benzoico y fenetilamina (Ensayo 1 de la Tabla 1) con DMT-MPD con el método IPP

Síntesis de DMT-MPD

- 40 En un matraz provisto de agitación magnética se introdujeron 500 mg (2,85 mmol) de CDMT disueltos en 10 ml de THF a los que se añadieron gota a gota 300 μ L (2,85 mmol) de MPD. Después de 10 minutos se obtuvo un precipitado blanco, que se recuperó por filtración. Los análisis de RMN, en diversos disolventes, destacaron que el producto no era estable en disolución y, por lo tanto, no fue posible realizar el acoplamiento con este reactivo.

Tabla 1. Reacción de acoplamiento de ácido benzoico y fenetilamina en presencia de sales de triazina de amonio cuaternario obtenidas con IPP y con el método que utiliza el Reactivo 1 y el Reactivo 2

Ensayo	Activador	t(h)	Conv. (%) ^(a)
1	DMT-MPD ^(b)	-	-
2	$A_1B_1C_2D_3E_3/F_6G_2H_2E_3$	1 h	60
3	DET-EM ^(b)	-	-
4	$A_2B_2C_2D_1E_1/F_5G_4H_1E_1$	24 h	60

5	DET-TMA ^(b)	-	-
6	A ₂ B ₂ C ₂ D ₁ E ₃ /F ₁ G ₄ H ₁ E ₃	1 h	100
7	DMT-MP	2 h	81
8	A ₁ B ₃ C ₂ D ₁ E ₄ /F ₇ G ₄ H ₁ E ₄	2 h	90
9	DET-TMA	2 h	98
10	A ₁ B ₁ C ₂ D ₂ E ₅ /F ₁ G ₄ H ₁ E ₅	2 h	100
11	DET-MM ^(b)	-	-
12	A ₂ B ₂ C ₂ D ₁ E ₃ /F ₄ G ₃ H ₁ E ₃	2 h	70
13	DMT-MM ^(c)	2 h	96
14	A ₁ B ₄ C ₂ D ₂ E ₅ /F ₄ G ₃ H ₁ E ₅	2 h	100
15	DET-EM	24 h	76
16	A ₁ B ₀ C ₂ D ₂ E ₄ /F ₅ G ₄ H ₁ E ₄	24 h	82
Condiciones de reacción: ácido benzoico (1 Eq), fenetilamina (1 Eq), agente de condensación (1 Eq)			
^(a) Conversión calculada por medio de GLC con 156 mg (1 mmol) de n-undecano como patrón interno.			
^(b) No fue posible aislar la sal de amonio cuaternario de acuerdo con el IPP.			
^(c) Disponible comercialmente.			

Ejemplo 2 - ensayo comparativo. Condensación entre ácido benzoico y fenetilamina (Ensayo 7 de la Tabla 1) por medio de IPP

- 5 En un matraz provisto de agitación magnética, se disolvieron 293,1 mg (2,4 mmol) de ácido benzoico en 15 ml de metanol. A la disolución se añadieron 300 µL (2,4 mmol) de fenetilamina y 692 mg (2,4 mmol) de DMT-MP obtenidos con IPP. Después de 2 h se tomó una muestra para controlar la conversión, que se encontró que era del 81%; después, el disolvente se evaporó usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se disolvió en éter dietílico (30 ml), y posteriormente se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃, agua, una disolución 1 N de HCl, y una disolución saturada de NaCl y después se desecó en MgSO₄ y se filtró. La disolución se secó para obtener el producto como un sólido blanco (405,5 mg 1,8 mmol, rendimiento 75%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H: 7,72 a 7,31 (m, 2H), 7,52-7,23 (m, 8H), 6,26 (br s, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,95 (t, 2H)
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ_C: 167,43, 138,86, 134,60, 131,33, 128,75, 128,65, 128,43, 126,76, 126,52, 41,10 35,67.

- 15 Ejemplo 3. Producción de amidas quirales con el método que utiliza el Reactivo 1 (A₂B₃C₁D₁E₃) y el Reactivo 2 (F₄G₃H₁E₃)

- 20 En un matraz provisto de agitación magnética, se disolvieron 200 mg (0,51 mmol) de ácido 2-metil-3-p-anisopropanoico en 15 ml de metanol. A la disolución se agregaron 55 µL (0,6 mmol) de anilina, 0,5 ml de Reactivo 1 y, finalmente, 0,5 ml de Reactivo 2. Después de 24 h, el disolvente se evaporó usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se disolvió en éter etílico (30 ml), y posteriormente se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃, agua, una disolución 1N de HCl, y una disolución saturada de NaCl, y después se secó con MgSO₄ y se filtró. La disolución se secó después para obtener el producto en forma de un líquido amarillo con un rendimiento del 75% (101 mg, 0,375 mmol).

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H: 7,33-7,26 (m, 2H), 7,24 a 7,14 (m, 2H), 7,7 a 7,1 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 1H), 1,19 (d, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz ppm) δ_C: 172,95, 157,17, 136,68, 130,66, 128,89, 127,85, 123,18, 118,96, 112,91, 54,23, 44,02, 38,71, 16,67; HPLC y 96%, columna CHIRACEL OD-H, n-hexano/isopropanol 92/8, 0,8 ml/min, t_R = 17,15 min (inferior) y t_R = 21,2 min (superior).

Formulación del Reactivo 1 (A₂B₃C₁D₁E₃): disolución 1,0M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina y de 0-6% en peso de BES, 0,5 % en peso de NaClO₄, y agua.

- 30 Formulación del reactivo 2 (F₄G₃H₁E₃): disolución 0,5 M de NMM, 0,1-0,8% en peso de Tris, 0,5-2,5% en peso de NaCl y agua.

Ejemplo 4. Funcionalización con anilina de ácido poliacrílico con el método que utiliza el Reactivo 1 (A₁B₄C₂D₁E₃) y el Reactivo 2 (F₄G₆H₂E₃)

- 35 En un matraz provisto de agitación magnética, se disolvieron 60 mg (1,3 x 10⁻⁴ mmol) de PAA (PM = 450000 y 190 µl (2,1 mmol) de anilina en 35 ml de metanol).

A la disolución se añadieron después 2,1 mL de Reactivo 1 y 2,1 mL de Reactivo 2. La disolución se dejó en agitación durante 24 h y después el sólido se filtró, se lavó, se secó y se analizó por medio de ^1H RMN.

Formulación del reactivo 1 ($\text{A}_1\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$): disolución 0,7M de 2-cloro-4,6, dimetoxi-1,3,5-triazina y de 0-6% en peso de POPSO, 0,5 -1,0% en peso de KClO_4 , y agua.

- 5 Formulación del Reactivo 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$): disolución 0,7M de NMM, 0,1-5% en peso de Tris Citrato de Na, 0,7-2,3% en peso de Na_2HPO_4 y agua.

Ejemplo 5. Reticulación de CMC con el método que usa el Reactivo 1 ($\text{A}_1\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$) y el Reactivo 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$)

- 10 En un matraz provisto de agitación magnética, se disolvieron 279 mg de CMC (carboximetilcelulosa con un grado de carboxilación de 0,7) en 25 ml de agua. A la disolución se añadieron después 3 ml de Reactivo 1 y 3 ml de Reactivo 2. La disolución se dejó en agitación durante 24 h, y después la fase acuosa se evaporó por medio de una bomba de alto vacío. El sólido obtenido se lavó con agua y se caracterizó por medio de FT-IR.

FT-IR: 3200, 1750-1735, 1602, 1020 cm^{-1}

Formulación del Reactivo 1 ($\text{A}_1\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$): disolución 0,5M de 2-cloro-4,6, dimetoxi-1,3,5-triazina y de 0-6% en peso de POPSO, 0,5 -1,0% en peso de KClO_4 y agua.

- 15 Formulación del Reactivo 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$): disolución 0,5 M de NMM y de 0,1-5% en peso de Tris Citrato de Na, 0,7-2,3% en peso de Na_2HPO_4 y agua.

Ejemplo 6. Funcionalización con metanol de ácido poliacrílico con el método que utiliza el Reactivo 1 ($\text{A}_2\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$) y el Reactivo 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$)

- 20 En un matraz provisto de agitación magnética, se disolvieron 1,65 g ($3,8 \times 10^{-2}$ mmol) de una disolución acuosa al 35% de sal sódica de ácido poliacrílico (PAANa, MW = 15000) y 2 mL de metanol en 60 mL de agua. . A la disolución se añadieron después 5ml de Reactivo 1 y 5 ml de Reactivo 2. La disolución se dejó en agitación durante 24 h, y se lavó con éter etílico. La fase acuosa se concentró usando una bomba de alto vacío, y el sólido obtenido se analiza por medio de ^1H RMN.

^1H RMN (D_2O , 300 MHz, ppm) δ_{H} : 2,94 (s, 0,48H), 2,47 (br s, 1H), 1,66 (m, 2H).

- 25 Formulación del Reactivo 1 ($\text{A}_2\text{B}_4\text{C}_2\text{D}_1\text{E}_3$): disolución 0,2M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina, y de 0-6% en peso de POPSO, 0,5 -1,0% en peso de KClO_4 y agua.

Formulación del Reactivo 2 ($\text{F}_4\text{G}_6\text{H}_2\text{E}_3$): disolución 0,2 M de NMM, 0,1-5% en peso de Tris Citrato de Na, 0,7-2,3% en peso de Na_2HPO_4 y agua.

- 30 Tabla 2. Reticulación de colágeno en polvo con sales de triazina de amonio cuaternario obtenida con IPP o con el Reactivo 1 y Reactivo 2.

Ensayo	Activador	Tg ($^{\circ}\text{C}$) ^(a)
1	DMT-MPD ^(b)	-
2	$\text{A}_1\text{B}_1\text{C}_2\text{D}_3/\text{F}_6\text{G}_2\text{H}_2$	101
3	DET-MM ^(b)	-
4	$\text{A}_2\text{B}_3\text{C}_1\text{D}_1/\text{F}_4\text{G}_3\text{H}_1$	85
5	DET-EM ^(b)	-
6	$\text{A}_2\text{B}_2\text{C}_2\text{D}_1/\text{F}_5\text{G}_4\text{H}_3$	103
7	DET-TMA ^(b)	-
8	$\text{A}_2\text{B}_2\text{C}_2\text{D}_1/\text{F}_1\text{F}_6\text{G}_4\text{H}_1$	89
9	DMT-MP	87
10	$\text{A}_1\text{B}_3\text{C}_2\text{D}_1/\text{F}_7\text{G}_6\text{H}_5$	89
11	DTM-EM	93
12	$\text{A}_1\text{B}_5\text{C}_2\text{D}_1/\text{F}_5\text{G}_5\text{H}_1$	104
13	DMT-EP	92
14	$\text{A}_1\text{B}_3\text{C}_2\text{D}_1/\text{F}_8\text{G}_2\text{H}_2$	95
15	DMT-TEA	-
16	$\text{A}_1\text{B}_3\text{C}_2\text{D}_1/\text{F}_2\text{G}_2\text{H}_3$	101

17	DET-TMA	89
18	A ₂ B ₃ C ₂ D ₁ /F ₁ G ₅ H ₁	87
19	DMT-MM	87
20	A ₁ B ₄ C ₂ D ₁ /F ₄ G ₄ H ₂	95
Condiciones de reacción: colágeno en polvo; disolvente: agua; tiempo de reacción: 4 h; T (°C): 25 °C. (a)Tg determinada mediante análisis por DSC. (b)No fue posible aislar la sal de amonio cuaternario de acuerdo con el IPP.		

Ejemplo 7. Curtido de colágeno en polvo con Reactivo 1 (A₁B₁C₂D₃) y Reactivo 2 (F₆G₂H₂), Ensayo 2 de la Tabla 2

- 5 En un vaso de precipitados de 50 ml, se añadieron 500 mg de colágeno, 25 ml de agua destilada y 0,6-12 ml de Reactivo 1 y posteriormente 0,6-12 ml de Reactivo 2. El sistema se ajustó bajo agitación a temperatura ambiente y se controló el pH cada 60 min. Después de 4 h la suspensión se filtró con un filtro Buchner y se lavó con 50 ml de agua destilada. El colágeno tratado se analizó después por medio de DSC para proporcionar un valor de Tg de 85-101 °C, ya que la concentración de reactivos utilizados varía.

Formulación del reactivo 1 (A₁B₁C₂D₃): disolución 0,5 M de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y de 10% en peso de MES, 0,5% en peso de KCl, y agua.

- 10 Formulación del reactivo 2 (F₆G₂H₂): disolución 0,5 M de MPD, 0,5-0,8% de MOPS, 0,5-1,5% de Na₂HPO₄ y agua.

Ejemplo 8. Curtido de cuero con Reactivo 1 (A₁B₁C₂D₃) y Reactivo 2 (F₆G₂H₂)

- 15 Una pieza de piel de aproximadamente 100 g suavizada, calcificada/descalcificada, macerada y desollada (piel) de acuerdo con los procedimientos industriales normales, se trató como se describe a continuación. Una pieza de piel de aproximadamente 100 g se colocó en un tambor en presencia de 100 ml de agua a temperatura ambiente. El sistema se ajustó en rotación y posteriormente se añadieron el Reactivo 1 y el Reactivo 2 (en concentraciones que oscilan entre 3,0% y 22%). Después de 4 h, el baño se vertió y el sistema se lavó dos veces con abundante agua. Tg = 83 °C-103 °C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 9. Curtido de colágeno en polvo con Reactivo 1 (A₂B₃C₁D₁) y Reactivo 2 (F₄G₃H₁), Ensayo 4, Tabla 2

El ensayo se realizó de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 10.

- 20 Formulación del reactivo 1 (A₂B₃C₁D₁): disolución 1,0 M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina y del 0-6% en peso de BES, 0,5% en peso de NaClO₄ y agua

Formulación del reactivo 2 (F₄G₃H₁): disolución 0,5 M de NMM, 0,1-0,8% en peso de Tris, 0,5-1,5% en peso de NaCl y agua. Tg = 73°C-85°C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 10. Curtido de cuero con Reactivo 1 (A₂B₃C₁D₁) y Reactivo 2 (F₄G₃H₁)

- 25 El ensayo se realizó de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 11, donde el Reactivo 1 y el Reactivo 2 se formularon de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 12.

Tg = 71 °C-87 °C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 11. Curtido de colágeno en polvo con Reactivo 1 (A₂B₂C₂D₁) y Reactivo 2 (F₅G₄H₃), Ensayo 6 de la Tabla 2

El ensayo se realizó de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 10.

- 30 Formulación del reactivo 1 (A₂B₂C₂D₁): disolución 0,7M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina, y de 0-6% en peso de ACES, 0,5-1,0 % en peso de KClO₄ y agua;

Formulación del reactivo 2 (F₅G₄H₃): disolución 0,7M de NEM, 0,1-0,8% en peso de POPSO, 0,5-2,5% en peso de NaOAc y agua. Tg = 93 °C-103 °C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 12. Curtido de cuero con Reactivo 1 (A₂B₂C₂D₁) y Reactivo 2 (F₅G₄H₃)

- 35 El ensayo se realizó de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 11, donde el Reactivo 1 y el Reactivo 2 se formulan de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 14.

Tg = 90 °C-105 °C, ya que la concentración de los reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 13. Curtido de colágeno en polvo con reactivo 1 (A₂B₂C₂D₁) y reactivo 2 (F₆F₁G₄H₁), Ensayo 8 de la Tabla 2

El ensayo se realizó de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 10.

Formulación del reactivo 1 ($A_2B_2C_2D_1$): disolución 0,8 M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina y de 0-6% en peso de ACES, 0,5-1,0 % en peso de $KClO_4$ y agua.

5 Formulación del Reactivo 2 ($F_6F_1G_4H_1$): disolución 0,7M de MPD, 0,3 M de TMA, 0,1-0,8% en peso de POPSO, 0,5-2,5% en peso de NaCl y agua.

Tg = 83 °C-89 °C, ya que la concentración de los reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 14. Curtido de cuero con Reactivo 1 ($A_2B_2C_2D_1$) y Reactivo 2 ($F_6F_1G_4H_1$)

El ensayo se realizó de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 11, donde el Reactivo 1 y el Reactivo 2 se formulan de manera similar a lo que se describe en el Ejemplo 16.

10 Tg = 81 °C-90 °C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 15. La reticulación del colágeno en polvo con DMT-MP con IPP (Ensayo 9 de la Tabla 2)

Síntesis de DMT-MP

15 En un matraz provisto de agitación magnética, se introdujeron 500 mg (2,85 mmol) de CDMT disuelto en 10 ml de THF a los que se añadieron gota a gota 350 μ L (2,85 mmol) de MP. Después de 2 h se obtuvo un precipitado blanco que se recuperó por filtración (rendimiento del 60%).

1H RMN (D_2O , 300 MHz, ppm) δ_H : 4,42 (d, 2H), 4,06 (s, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,0-1,4 (m, 6H); ^{13}C RMN (D_2O , 75 MHz, ppm) δ_C : 174,38, 171,24, 62,44, 57,44, 21,54, 20,30; p.f. 71,0 °C.

20 ii) En un vaso de precipitados provisto de agitación magnética, se suspendieron 500 mg de colágeno en polvo en 50 ml de agua. A la mezcla se le añadieron entonces 82,5 mg (0,3 mmol) de DMT-MP. La mezcla se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtró el sólido, se lavó con agua y se analizó por medio de DSC. (Tg = 87 °C)

Ejemplo 16. Curtido de colágeno en polvo con Reactivo 1 ($A_1B_3C_2D_1$) y Reactivo 2 ($F_7G_6H_5$), Ensayo 10 de la Tabla 2

El ensayo se realizó de una manera similar a la que se presentó en el Ejemplo 10.

25 Formulación del Reactivo 1 ($A_1B_3C_2D_1$): disolución 0,6M de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina y de 0-6% en peso de BES, 0,5-1,0 % en peso de $KClO_4$ y agua.

Formulación del reactivo 2 ($F_7G_6H_5$): disolución 0,3 M de MP, 0,1-0,8% de Tris Citrato de Na, H_5 : SDS y agua.

Tg = 83 °C-89 °C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

Ejemplo 17. Curtido de cuero con Reactivo 1 ($A_1B_3C_2D_1$) y Reactivo 2 ($F_7G_6H_5$)

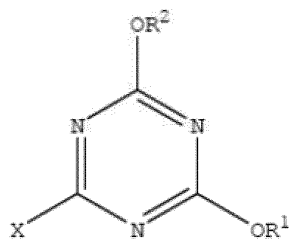
30 El ensayo se realizó de manera similar a lo que se presenta en el Ejemplo 11, donde el Reactivo 1 y el Reactivo 2 se formulan de manera similar a lo que se presenta en el Ejemplo 19.

Tg = 82 °C-90 °C, ya que la concentración de los Reactivos 1 y 2 utilizados varía.

35 Finalmente, se debe enfatizar que, aunque la presente invención se ha descrito puramente a modo de ilustración no limitativa, de acuerdo con sus realizaciones preferidas, los expertos en la materia pueden hacer variaciones y/o modificaciones sin apartarse así de la esfera de protección correspondiente, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de fórmula III (2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina)



(III)

donde:

- 5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, y X es Cl⁻ o Br⁻, como principio activo de un reactivo implicado en un método para la estabilización de matrices de colágeno y para la condensación de polímeros naturales y sintéticos.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el método de estabilización de matrices de colágeno y de condensación de polímeros se implementa a través de reacciones de condensación, reticulación, injerto y curado.
- 10 3. Uso según la reivindicación 2, en donde los polímeros son ácido poliacrílico, polietileno, celulosa, celulosa modificada, polisacáridos, almidón y lignina.
4. Uso según las reivindicaciones 1 a 3 en un proceso de estabilización de colágeno derivado de residuos de la industria alimentaria.
- 15 5. Un método para la estabilización de matrices de colágeno y para la condensación de polímeros naturales y sintéticos, que comprende la reacción en una sola etapa con un par de reactivos, en donde un primer reactivo es una composición que comprende:
- al menos un compuesto de fórmula III (2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazina)
- donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃;
- X y es Cl⁻ o Br⁻;
- 20 un tampón;
- una sal inorgánica;
- un disolvente, y
- un segundo reactivo es una composición que comprende:
- una amina terciaria y/o una sal cuaternaria de la misma;
- 25 un tampón; y
- un disolvente.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el primer reactivo comprende como principio activo una o más 2-halo-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas de fórmula III en una concentración que oscila entre 0,1 y 1,0 M.
- 30 7. El método de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6, en donde el primer reactivo comprende un tampón, elegido en el grupo de: MES, ACES, BES, BIS-Tris, MOPS, TEA, TAPSO, POPSO, TAPS, formiato, fosfato y succinato; y una base o una sal de fórmula X⁺Y⁻, donde X⁺ se elige entre Na⁺, K⁺, Ag⁺ e Y⁻ se elige entre: ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, CO₃⁻, Cl⁻, y HCO₃⁻.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el disolvente del Reactivo 1 se elige en el grupo de: éter alifático, halogenado, alcohol, cetona, éster, hidrocarburo aromático o alifático, amida, carbonato, DMSO y agua.
- 35 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el segundo reactivo comprende como principio activo una o más aminas terciarias heterocíclicas, lineales, ramificadas, cíclicas y aromáticas y/o una de sus sales cuaternarias, en una concentración que oscila entre 0,1 y 1,0 M.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el segundo reactivo comprende un tampón, elegido en el grupo de: HEPES, MOPS, TRIS, tri-citrato de Na, Tris-Cl y TAPS.
11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde el disolvente del Reactivo 2 se elige en el grupo de: éter alifático, halogenado, alcohol, cetona, éster, hidrocarburo aromático o alifático, amida, carbonato, DMSO y agua.
12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde el segundo reactivo puede comprender además un aditivo para el tampón.
13. El método según la reivindicación 12, en donde el aditivo para el tampón del segundo reactivo se elige en el grupo de: NaCl, Na₂HPO₄, NaOAc, KCl, SDS, glicina, ácido bórico, EDTA y NaN₃.
14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en donde el disolvente de los Reactivos 1 y 2 es agua y se aplica a los productos de desecho de la industria alimentaria y se utiliza para el curtido del cuero.
15. El método según la reivindicación 14, que comprende las etapas de:
suspender en agua de piel en un reactor;
adicionar los dos reactivos de bronceado en agua en una concentración que oscila entre el 3 y el 22% en peso con respecto al peso del conjunto de piel para reaccionar;
extraer el baño gastado del reactor y lavado del reactor con agua.
16. El método de acuerdo con las reivindicaciones 14 y 15, en donde los dos reactivos se añaden, simultáneamente o en sucesión, primero el Reactivo 1 y después el Reactivo 2, al baño que contiene las pieles en suspensión.
17. Método según las reivindicaciones 14 a 16, en donde los dos reactivos se añaden simultáneamente al baño que contiene pieles en suspensión pre-agitada, a una temperatura entre 10 °C y 45 °C.

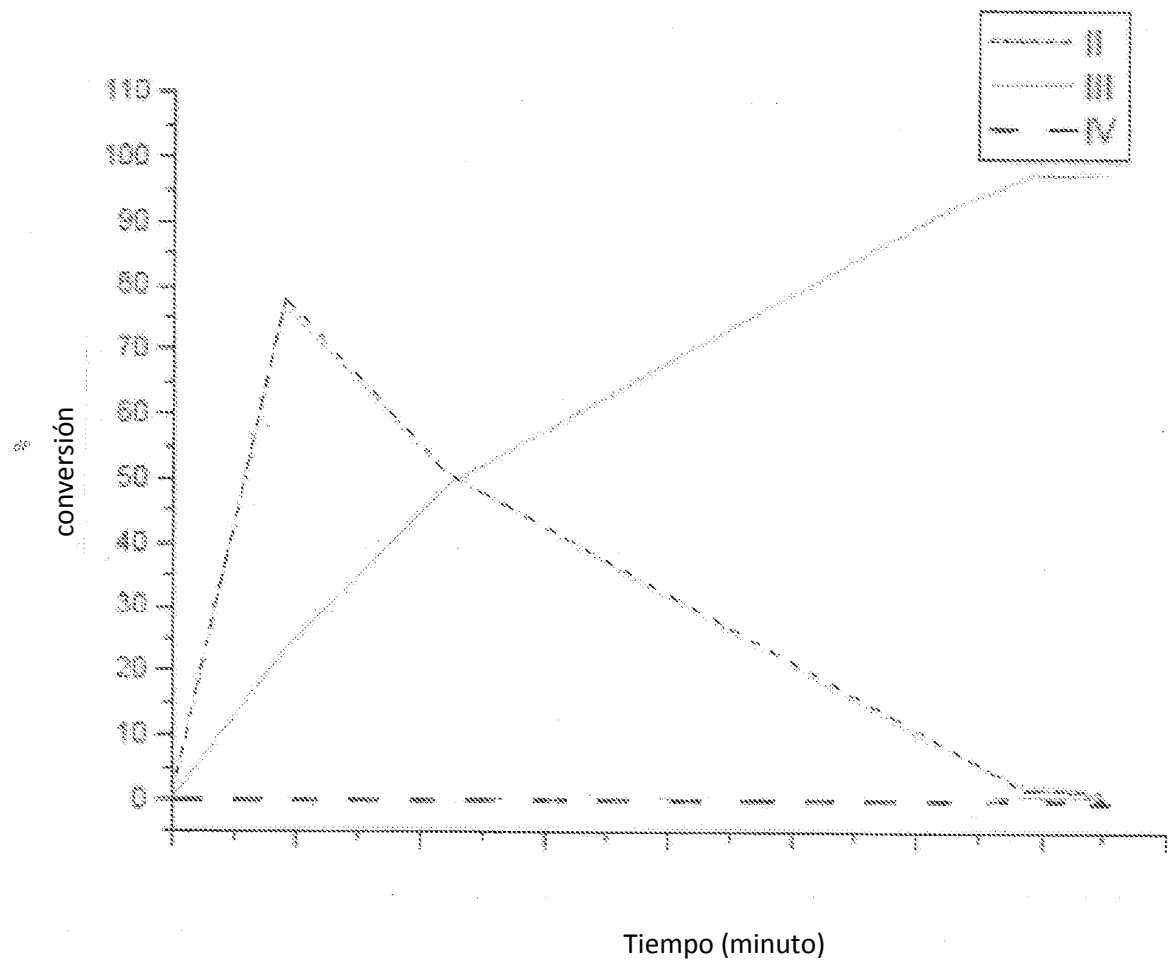


Figura 1