

## UTILISATION D'HUILES COMPRENANT DES ADDITIFS ANTI-USURE NON NEUROTOXIQUES

### Domaine Technique

La présente invention concerne le domaine technique des additifs anti-usure utilisés dans  
5 des huiles telles que des huiles pour lubrifier des turbines d'avion ou aérodérivées ou des huiles  
hydrauliques.

### Arrière-plan technologique

Les moteurs de turbines d'avions ou aérodérivées utilisent des lubrifiants synthétiques  
comprenant généralement une base ester et une variété d'additifs anti-usure issus de la famille  
10 des organophosphates tels que les triarylphosphates. L'additif anti-usure le plus utilisé  
commerciallement est le tricrésylphosphate (TCP), qui possède des propriétés anti-usure  
singulières pouvant être considérées comme uniques à ce jour. Ses analogues tri-arylphosphates  
sont également des additifs anti-usure intéressants.

Des fuites de lubrifiants, notamment ceux contenant du tricrésylphosphate ou un de ses  
15 analogues tri-arylphosphates, dans l'air des cabines d'avion peuvent prendre source au niveau  
de joints usés ou défectueux, ou même dans des conditions normales d'utilisation par passage  
des lubrifiants dans l'air destiné à la pressurisation de la cabine. Ces fuites répétées sont  
explicitées (Michaelis S. *et al. Public Health Panorama* **2017**, 3, 2, p.198-211) comme étant dues  
à des variations de pression entre la chambre de roulements et le circuit d'air exercées par les  
20 conditions normales d'opération (augmentation de la puissance moteur, décollage, ...). Dans  
certaines circonstances, la fuite peut devenir très importante, généralement suite à la casse d'un  
roulement dans la turbine, celle-ci conduisant à un évènement de fumée, ou brouillard blanc  
visible en cabine.

Le syndrome aérotoxique est un état pathologique mêlant symptômes physiques et  
25 neurologiques, causé par les effets à court et à long termes d'une exposition à de l'air de cabine  
d'avion, contaminé par des huiles hydrauliques ou des huiles de moteurs ou tout autre polluant  
organique présent sous forme de gaz et/ou d'aérosols. Les symptômes reportés sont  
généralement non-spécifiques, et les études de qualité de l'air en cabine indiquent des niveaux  
de contaminants qui sont inférieurs aux limites d'exposition et non dangereux pour la santé  
30 humaine, la difficulté étant de mesurer en continu et en service des émanations d'huiles, par  
définition non gazeuses, véhiculées dans l'air, se déposant et se concentrant, épisodiquement, à  
différentes localisations de l'avion (Kasper Solbu *et al. J. Environ. Monit.* **2011**, 13, 1393).

Des symptômes similaires à ceux du syndrome aérotoxique peuvent également être  
observés dans des environnements au sol en présence de turbines aérodérivées, par exemple  
35 au niveau de plateformes offshore. Les turbines aérodérivées ont un fonctionnement identique à  
celui des turbines d'avions et mettent en œuvre des lubrifiants de composition similaire,  
notamment en termes d'agents anti-usure.

Néanmoins, un certain nombre d'études (Michaelis, S. *et al. Public Health Panorama* **2017**, 3, 2, p.198-211) ont mis en évidence une relative relation de cause à effet entre l'exposition aiguë et/ou chronique à des substances contaminant l'air de cabines d'avion et des symptômes neurologiques, neurocomportementaux et respiratoires.

5 Les additifs anti-usure organophosphates classiques tels que le tricrésylphosphate (TCP), notamment son isomère tri-ortho-crésylphosphate (ToCP), sont connus pour présenter un effet neurotoxique puissant (Craig P. *et al. Journal of Toxicology and Environmental Health Part B : Critical Reviews* **1999**, 2, 4, p.281-300). Au-delà de la toxicité générique associée aux organophosphates employés très largement dans divers domaines, notamment en tant  
10 qu'insecticides et pesticides, une des raisons spécifique et reconnue à cet effet neurotoxique est la conversion rapide *in vivo* des isomères de tricrésylphosphate comprenant au moins une substitution en ortho en un métabolite nommé saligénine qui est un inhibiteur puissant des cholinestérases. L'empoisonnement au ToCP conduit à une pathologie dénommée neuropathie différée induite par les phosphates organiques (Organophosphate-induced delayed neuropathy  
15 (OPIDN) en anglais) dont le mécanisme a été largement étudié. En outre, le TCP étant également connu pour être reprotoxique.

Des huiles comprenant comme additif anti-usure du TCP ne comprenant pas d'isomère *ortho* ont été développées. Néanmoins, malgré l'absence de ToCP dans le TCP, le niveau d'inhibition des cholinestérases dans le sérum de rats exposés au TCP n'est pas nul et, bien que  
20 faible, il est persistant (Mackerer CR *et al. J. Toxicol. Env. Health Part A* **1999** 57(5) :293-328). De même, des travaux plus anciens démontrent des problèmes de démyélinisation de la moelle épinière faisant suite à une exposition à du TCP présent sous ses formes méta et para (W.N. Aldridge, *Biochemical Journal* **1954** 56, 185-189).

Des études très récentes montrent que le tricrésylphosphate et ses analogues tri-  
25 arylphosphates agissent également sur d'autres cibles biologiques, notamment à l'échelle cellulaire (A.V. Terry, *Pharmacology and Therapeutics* **2012**, 134, p.355-365 ; Al Salem *et al. Chemosphere* **2019**, 237, 124519).

Toutes ces études et ce long historique constituent un faisceau de preuves et d'éléments qui font du tricrésylphosphate et de ses analogues tri-arylphosphates des additifs particulièrement  
30 préoccupants. Afin d'augmenter le niveau de sécurité des huiles hydrauliques et des huiles utilisées dans les turbines d'avions et aérodérivées, il semble ainsi nécessaire de développer des additifs anti-usure alternatifs au tricrésylphosphate et à ses analogues tri-arylphosphates.

L'identification d'additifs anti-usure alternatifs au tricrésylphosphate et à ses analogues tri-arylphosphates est une problématique identifiée, même si la nécessité de s'affranchir du  
35 tricrésylphosphate et de ses analogues tri-arylphosphates ne fait pas l'unanimité.

A la connaissance de la Demanderesse, aucune étude n'a permis l'identification d'additifs anti-usure alternatifs présentant à la fois un effet anti-usure satisfaisant et une non-neurotoxicité démontrée. A titre d'exemple, les études récentes portant sur la caractérisation de la neurotoxicité

potentielle des nouveaux organophosphates développés et commercialisés en tant que retardateurs de flamme de nouvelle génération sont pour la grande majorité d'un niveau de danger prétendu équivalent à celui des substances usuelles comme le TCP (Zhang *et al. Neurotoxicology and Teratology* **2019**, 73, p.54-66, Ryan *et al. Neurotoxicology* **2016**, 53, 271-281, Sirenko *et al. Toxicolog. Sci.* **2019**, 167, p.58-76). La question de la neurotoxicité des composés organophosphorés reste à ce jour entière et non élucidée.

En outre, le TCP étant également connu pour être reprotoxique, le développement d'additifs anti-usure alternatifs au tricrésylphosphate et à ses analogues tri-arylphosphates pour lesquels une absence de neurotoxicité et de reprotoxicité serait établie serait avantageuse et permettrait d'augmenter le niveau de sécurité dans l'aviation et autres applications aérodérivées.

Diverses solutions ont été développées dans l'art antérieur.

La demande de brevet US2016/0002565 décrit une huile pour turbine exempte de tricrésylphosphate qui comprend au moins une huile de base, au moins un alkylpolyglycoside et un dérivé phénolique tel que le 3,5-di-*tert*-butyl-hydroxytoluène. Le remplacement du tricrésylphosphate par le dérivé phénolique contribue à la prévention du syndrome aérotoxique lorsque cette huile est utilisée dans des turbines d'avions. Néanmoins, la mise en œuvre d'une telle huile dans des turbines d'avions ne semble pas pouvoir procurer la même efficacité que celle de l'huile contenant du tricrésylphosphate qu'elle est censée remplacer, d'une part car la formulation décrite ne comprend aucun agent présentant un effet anti-usure permettant de remplacer celui du TCP, et d'autre part car la formulation comprend des alkylpolyglycosides qui sont thermosensibles.

Toutefois, à ce jour, seuls des composés phosphorés ont démontré une efficacité suffisante comme agents anti-usure dans des huiles pour turbines d'avions ou aérodérivées. Sans vouloir être liés par une quelconque théorie, ceci peut être lié au fait que le phosphore permet la formation d'une couche de protection, communément appelée tribofilm, même aux hautes températures impliquées par les applications visées.

La demande de brevet WO2010/149690 décrit l'effet diminué sur la butyrylcholinestérase, par rapport au TCP notamment, de triarylphosphates spécifiques dans lesquels les groupements phényles sont substitués par un à trois groupements isopropyles ou *tert*-butyles. Ces résultats d'inhibition suggèrent une possible réduction de la neurotoxicité associée à ces composés par rapport à celle observée pour le TCP. Néanmoins, la simple démonstration d'un effet limité sur une cholinestérase unique ne semble pas suffisante pour garantir un niveau de sécurité suffisant pour les attentes de l'aviation.

Les documents suivants sont également connus de l'état de la technique.

La publication de Ike van der Veen *et al. Phosphorus flame retardants : properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis*, Chemosphere 88 (**2012**) 119-1153 présente la toxicité de certains retardateurs de flamme à base de phosphore (PFR). Parmi ces retardateurs de flamme, on retrouve des composés phosphorés, tel que le

bis(diphénylphosphate) de résorcinol (RDP) ou encore le diphénylphosphate de bisphénol (BADP). Cependant, cette publication n'est pas probante car elle n'a pas trait spécifiquement à la neurotoxicité des retardateurs de flamme présentés (la neurotoxicité n'est jamais mentionnée ou suggérée). En outre, pour les deux composés mentionnés ci-dessus, il est précisément indiqué qu'il existe peu de données disponibles relatives à leur toxicité chez l'Homme ou à leur écotoxicité. A titre d'exemple, il n'y a aucune donnée relative sur la toxicité aiguë de ces deux composés. Seules des données de reprotoxicité sont reportées. Enfin, cette publication ne mentionne en effet que des données génériques réduites sur la toxicité.

Toutefois, la « toxicité » est une notion assez large qui inclut notamment :

- 10 - la reprotoxicité qui correspond à l'altération de la fertilité ou altération du mammifère à naître),
- la mutagénicité qui est la propension d'une substance à provoquer des mutations génétiques, -
- la toxicité aiguë est la toxicité induite, dans un court laps de temps (ex 24 h), par l'administration d'une dose unique (éventuellement massive) ou de plusieurs doses acquises dans ce laps de temps d'un produit ou mélange toxique (naturel ou chimique),
- l'écotoxicité qui est l'ensemble des déséquilibres ou de nuisances provoqués par une activité industrielle ou la mise en place d'un corps, d'un produit étranger dans un environnement naturel;
- la neurotoxicité : qui est la capacité que possède une substance ou un composé à induire des effets néfastes dans le système nerveux d'un mammifère, tel que l'être humain.

Or, un composé peut, par exemple, ne pas être reprotoxique, ne montrer aucun signe de toxicité aiguë, voire ne montrer aucun caractère CMR (caractère cancérogène, mutagène, ou toxique pour la reproduction) sur la santé humaine et être cependant fortement neurotoxique (ou inversement).

25 A titre d'exemple, la Demanderesse a cependant mis en lumière que le composé tetrakis(2-chloroéthyl)dichloroisopentyldiphosphate (V6), mentionné dans la publication de Ike van der Veen et al. comme non neurotoxique, non mutagène et n'entraînant pas d'irritation cutanée importante était en fin de compte très neurotoxique. En effet, ce dernier composé V6 présente notamment une neurotoxicité à l'essai de modélisation QSAR (qui sera décrit ci-après) de 91% et appartient au cluster 4 à l'essai de modélisation 3D par harmoniques sphériques (qui sera de même décrit ci-après). Ceci conforte le fait que la notion de « toxicité » est non précise et qu'un composé peut très bien être considéré comme n'ayant pas de caractère CMR ou de toxicité aiguë et être fortement neurotoxique et inversement.

Le document WO2015/026566 décrit un lubrifiant comprenant : (i) une grande quantité (50% ou plus en masse par rapport à la masse totale) d'une huile de base naturelle ou synthétique et (ii) une petite quantité d'un aryle biphosphate ester de formule (I) en tant qu'additif anti-usure et pouvant correspondre par exemple au bis(diphénylphosphate) de résorcinol.

Le document EP 0 612 837 décrit un lubrifiant à base de polyphénylène éther comprenant un additif anti-usure comprenant un composé bis(dihydrocarbylphosphate) d'hydrocarbyl, comme le bis(diphénylphosphate) de résorcinol.

Le document US 5,560,849 décrit une composition lubrifiante comprenant (col.2, lignes 5 11-35) une huile de base pouvant être des esters de polyol ou des esters de phosphate comme le tricrésylphosphate, et un aryle diphosphate ester ayant des propriétés anti-usure.

Le document US 2001/306530 décrit composition comprenant une huile de base pouvant être un ester de polyol et un composé phosphoré. Le composé à base de phosphore exemplifié comprend un composé diphosphoré (« *tetraphényle (m-phénylène) bisphosphate* ») et du 10 tricrésylphosphate.

Il existe ainsi un besoin dans l'état de la technique de développer des additifs anti-usure alternatifs au tricrésylphosphate et à ses analogues tri-arylphosphates et ce, même si la nécessité de s'affranchir du tricrésylphosphate et de ses analogues tri-arylphosphates ne fait pas l'unanimité.

15 En particulier, il existe un besoin dans l'état de la technique de développer des additifs anti-usure alternatifs présentant à la fois un effet anti-usure satisfaisant et permettant d'augmenter le niveau de sécurité dans l'aviation et autres applications aérodérivées.

### Exposé de l'invention

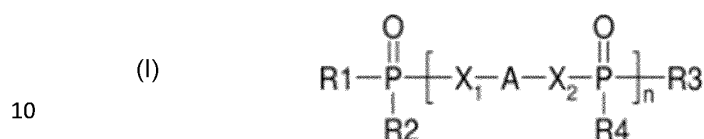
20 Dans ce cadre, la Demanderesse a démontré que des composés polyphosphorés, notamment des composés polyphosphorés aryliques, qui présentent à la fois des propriétés anti-usure et de stabilité thermique satisfaisantes, voire améliorées, présentent une neurotoxicité fortement réduite au regard de celle des dérivés anti-usure monophosphates tels que le TCP, voire nulle. Ces composés polyphosphorés peuvent donc être avantageusement utilisés dans 25 des huiles, notamment pour lubrifier des turbines d'avions ou aérodérivées, pour réduire et/ou prévenir la neurotoxicité des huiles et en particulier des huiles de turbine. Les propriétés anti-usure de certains composés polyphosphorés, des diphosphates d'aryle, ont par exemple été démontrées dans l'art antérieur, notamment dans les demandes de brevet WO96/20263, US 2012/0329693, WO2012/015873, EP 0612837 et WO2015/026566 ou dans la publication 30 Zhao *et al.* Ind. Eng. Chem. Res. **2013**, 52, 22, 7419-7424.

Ils peuvent également avantageusement être utilisés pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique, en particulier en cas d'événement de fumée. Bien que l'utilisation de composés polyphosphorés, tels que des diphosphates d'aryle en tant qu'additifs anti-usure ait déjà été envisagée dans l'art antérieur, à la connaissance de la Demanderesse aucune étude n'a permis 35 de démontrer leur non-neurotoxicité et par conséquent leur intérêt pour prévenir la neurotoxicité d'une huile et/ou pour prévenir le syndrome aérotoxique. En outre, la Demanderesse a même également démontré l'absence de reprotoxicité des composés polyphosphorés, ce qui renforce

leur intérêt comme alternative au TCP en tant qu'agent anti-usure dans des huiles, telles que des huiles hydrauliques ou des huiles de turbines.

### Résumé de l'invention

5 Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un additif anti-usure dans une huile, ledit au moins additif anti-usure comprenant au moins un composé polyphosphoré de formule (I)



dans laquelle

chacun de R1, R2, R3 et R4 est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle,

15 A est un groupe divalent choisi parmi un groupe alkylène linéaire comprenant de 7 à 36 atomes de carbone ou ramifié comprenant de 6 à 36 atomes de carbone, un groupe arylène monocyclique, polycyclique ou polyaromatique ou un groupe aralkylène,

chacun de X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est indépendamment une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et

20 n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

pour réduire et/ou prévenir la neurotoxicité de ladite huile.

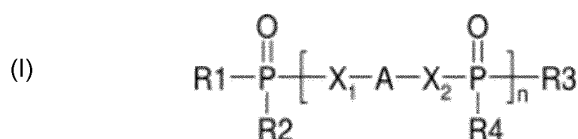
De préférence, ladite huile et/ou ledit au moins additif anti-usure ne comprend pas de tricrésylphosphate ou un de ses analogues triarylphosphates.

25 Les composés polyphosphorés de formule (I) peuvent être ainsi utilisés pour obtenir une huile non-neurotoxique ou ayant une neurotoxicité réduite.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés anti-usure intéressantes, qui peuvent être comparables à celles du tricrésylphosphate ou de ses analogues triarylphosphates. Ils présentent également un niveau de risque très faible, voire nul, en termes de neurotoxicité et réduisent et/ou préviennent ainsi la neurotoxicité de l'huile dans laquelle ils sont intégrés.

30 En effet, comme le montre les essais expérimentaux décrits ci-après, la Demanderesse a découvert, de manière inattendue, que les composés spécifiques de formule (I) ci-dessus sont non toxiques en termes d'action sur les cholinestérases, non neurotoxiques, voire non reprotoxiques.

35 L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un additif anti-usure dans une huile, ledit au moins additif anti-usure comprenant au moins un composé polyphosphoré de formule (I)



5 dans laquelle

chacun de R1, R2, R3 et R4 est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle.

A est un groupe divalent choisi parmi un groupe alkyle comprenant de 7 à 36 atomes de carbone ou ramifié comprenant de 6 à 36 atomes de carbone, un groupe arylène monocyclique, polycyclique ou polyaromatique ou un groupe aralkylène,

10 chacun de X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est indépendamment une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et

n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique, de préférence en cas d'évènement de fumée.

De préférence également, pour cette utilisation, ladite huile et/ou ledit au moins additif anti-usure ne comprend pas de tricrésylphosphate ou un de ses analogues triarylphosphates. Bien entendu, les différentes caractéristiques, variantes et formes de réalisation de l'invention peuvent être associées les unes avec les autres selon diverses combinaisons dans la mesure où elles ne sont pas incompatibles ou exclusives les unes des autres.

Dans la présente invention, sauf précision contraire, le terme « comprendre » et ses dérivés doivent être compris comme non limitatifs et n'excluant pas la présence d'autres composants ou étapes. Dans certains modes de réalisation particulier, le terme « comprendre » peut-être compris comme « être constitué essentiellement de » ou « être constitué de ».

25 Sauf précision contraire, les intervalles mentionnés dans la présente invention s'entendent bornes incluses.

### Brève description des figures

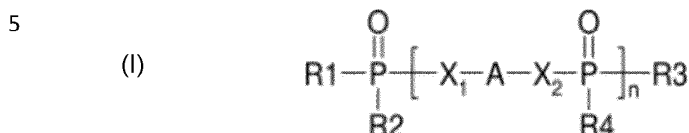
[Fig.1] présente des molécules issues du travail de modélisation par les harmoniques sphériques : les composés de la ligne supérieure appartiennent au cluster 1, les composés de la ligne inférieure appartiennent au cluster 3 ; et

[Fig.2 à 9] sont des tableaux regroupant les résultats des tests effectués afin d'étudier la neurotoxicité de composés à base de phosphore selon l'art antérieur (composés comparatifs) et de composés de formule (I) selon l'invention (composés 1 à 10).

35

**Description détaillée**

Un premier objet de l'invention est l'utilisation d'au moins un additif anti-usure dans une huile, ledit au moins additif anti-usure comprenant au moins un composé polyphosphoré de formule (I)



dans laquelle

10 chacun de R1, R2, R3 et R4 est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle,

A est un groupe divalent choisi parmi un groupe alkylène comprenant de 7 à 36 atomes de carbone ou ramifié comprenant de 6 à 36 atomes de carbone, un groupe arylène monocyclique, polycyclique ou polyaromatique ou un groupe aralkylène,

15 chacun de X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est indépendamment une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et

n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

pour réduire et/ou prévenir la neurotoxicité de ladite huile, de préférence une huile de turbine.

20 « Par réduire » la neurotoxicité d'une huile, on entend que le ou les composés de formules (I) selon l'invention sont aptes et/ou configuré(s) pour diminuer la neurotoxicité d'une huile dans laquelle ils sont inclus, à savoir de par leur présence (généralement majoritaire), notamment par rapport à d'autres composés anti-usures classiques généralement neurotoxiques, le ou les composés de formule (I) permettent d'abaisser/diminuer la neurotoxicité d'une huile et d'obtenir  
25 une huile non-neurotoxique ou tout au moins à toxicité réduite.

« Par prévenir » la neurotoxicité d'une huile, on entend que le ou les composés de formule (I) permettent d'empêcher l'huile d'être considérée comme neurotoxique et/ou d'empêcher l'apparition de symptômes neurotoxiques chez un mammifère, tel qu'un être humain ou un animal qui serait en contact avec ladite huile; ces symptômes neurotoxiques pouvant par exemple  
30 atteindre le système nerveux central (SNC) et présenter les effets suivants : des maux de tête, une perte d'appétit, une somnolence, des troubles de l'humeur et de la personnalité, des atteintes cognitives (troubles d'apprentissage et de concentration), ou atteindre le système nerveux périphériques (SNP) et présenter les effets suivants : atteintes motrices telles que faiblesse, tremblements, incoordination, convulsions, etc. ou atteintes sensorielles, telles que diminution de  
35 l'audition, vision des couleurs, acouphènes, pertes d'équilibre, etc. ; ces effets pouvant être réversibles ou non en fonction du degré d'exposition aiguë ou chronique du mammifère.

« Par neurotoxicité », on entend la capacité que possède une substance ou un composé à induire des effets néfastes dans le système nerveux d'un mammifère, tel que l'être humain. Le

système nerveux se divise en système nerveux central (SNC) et système nerveux périphérique (SNP). Le SNC est situé dans la boîte crânienne et la colonne vertébrale. Il comprend le cerveau, le tronc cérébral et la moelle épinière. Son rôle est de recevoir, enregistrer et interpréter les signaux qui lui parviennent de la périphérie. Il organise ensuite la réponse à envoyer. Le SNP est formé de ganglions nerveux, de nerfs sensitifs responsables de transmettre les sensations au cerveau, comme la douleur, et de nerfs moteurs responsables du mouvement en stimulant les muscles. Ils font circuler l'information entre le SNC et les organes. Ainsi, selon l'invention une substance ou composé neurotoxique agit habituellement en perturbant ou en paralysant l'influx nerveux, en agissant notamment sur les émetteurs ou les récepteurs synaptiques ou sur les enzymes qui agissent sur ces émetteurs ou ces récepteurs synaptiques, tels que les cholinestérases. En biochimie, une cholinestérase est une enzyme qui catalyse la réaction d'hydrolyse d'un ester de la choline (acétylcholine, butyrylcholine) en choline et en acide acétique ou butyrique. En physiologie, cette réaction est nécessaire pour permettre aux récepteurs cholinergiques de revenir à leur état de repos après activation.

Dans la présente demande, la Demanderesse a démontré que de manière inattendue et de façon surprenante, certains composés polyphosphorés spécifiques de formule (I) ci-dessus présentaient à la fois d'excellente propriété anti-usure adaptée notamment au domaine exigeant de l'aéronautique, tout en étant faiblement voire pas du tout neurotoxique. Cette dernière qualité permet ainsi de réduire et/ou prévenir et/ou empêcher la neurotoxicité d'une huile dans laquelle ils sont intégrés.

Ces essais montrent également que les composés de formule (I) sélectionnés par la Demanderesse ne sont pas arbitraires et présentent un effet technique différent (à savoir ils permettent de réduire/prévenir/empêcher la neurotoxicité d'une huile) par rapport à d'autres composés anti-usure, notamment par rapport à d'autres composés anti-usure également (poly)phosphoré.

Pour la présente invention, la Demanderesse a démontré la non-neurotoxicité des composés spécifiques de formule (I) à la fois par des essais expérimentaux *in vitro* portant sur les cholinestérases et par des essais de modélisation (modélisation moléculaire 3D par harmoniques sphériques et modélisation par QSAR pour la neurotoxicité et pour la reprotoxicité).

De préférence, la concentration inhibitrice à 50% dudit au moins composé de formule (I) sur l'activité biologique d'une enzyme acétylcholinestérase (AChE), nommée  $IC_{50}hAChE$  est supérieure ou égale à 15 mg/L, de préférence supérieure ou égale à 16 mg/L et l'activité sur une enzyme butyrylcholinestérase, nommée  $IC_{50}eqBuChE$  est supérieure ou égale à 15 mg/L, en particulier supérieure ou égale à 50 mg/L, de préférence égale ou supérieure à 55 mg/L, en particulier égale ou supérieure à 60 mg/L et typiquement égale ou supérieure à 70 mg/L.

Selon l'invention, une valeur supérieure ou égale à 15 mg/L pour  $IC_{50}hAChE$  inclut les valeurs suivantes et tous les intervalles entre ces valeurs : 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19 ; 20 ; 21 ; 22 ; 23 ; 24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 29 ; 30 ; 31 ; 32 ; 33 ; 34 ; 35 ; 36 ; 37 ; 38 ; 39 ; 40, etc.

Également, selon l'invention, une valeur supérieure ou égale à 15 mg/L pour IC<sub>50</sub> eqBuChE inclut les valeurs suivantes et tous les intervalles entre ces valeurs : 15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 19 ; 20 ; 21 ; 22 ; 23 ; 24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 29 ; 30 ; 31 ; 32 ; 33 ; 34 ; 35 ; 36 ; 37 ; 38 ; 39 ; 40 ; 45 ; 50 ; 55 ; 60 ; 65 ; 70 ; 75 ; 80 ; 85 ; 90 ; 95 ; 100 ; 105 ; 110 ; 115 ; 120 ; 125 ; 130 ; 135 ;  
5 140 ; 145 ; 150 ; 155 ; 160 ; etc.

Avantageusement, le ou les composés de formule (I) appartiennent au Cluster 3 déterminé selon la modélisation moléculaire par harmoniques sphériques telle que décrite dans la publication « Benchmarking of HPCC: A novel 3D molecular representation combining shape and pharmacophoric descriptors for efficient molecular similarity assessments », Karaboga *et*  
10 *al.* **2013** Journal of Molecular Graphics and Modelling 41 ; 20-30.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le ou les composés de formule (I) présentent une valeur en pourcentage (%) par modélisation QSAR (relation structure-activité quantitative) (de l'anglais « Quantitative Structure Activity Relationship ») inférieure ou égale à 0,70%, de préférence inférieure ou égale à 0,50% et typiquement inférieure ou égale à 0,15%  
15 pour la mesure de la neurotoxicité (QSAR neurotoxique) et inférieure ou égale à 1,5%, de préférence inférieure ou égale à 1,15% et typiquement inférieure ou égale à 0,55% pour la mesure sur la reprotoxicité (QSAR reprotoxique).

Selon l'invention, une valeur inférieure ou égale à 0,70% pour la modélisation QSAR neurotoxique inclut les valeurs suivantes et tous les intervalles entre ces valeurs : 0,70 ; 0,69 ;  
20 0,68 ; 0,67 ; 0,66 ; 0,65 ; 0,64 ; 0,63 ; 0,62 ; 0,61 ; 0,60 ; 0,59 ; 0,58 ; 0,57 ; 0,56 ; 0,55 ; 0,54 ; 0,53 ; 0,52 ; 0,51 ; 0,50 ; 0,49 ; 0,48 ; 0,47 ; 0,46 ; 0,45 ; 0,44 ; 0,42 ; 0,40 ; 0,38 ; 0,36 ; 0,34 ; 0,32 ; 0,30 ; 0,28 ; 0,26 ; 0,24 ; 0,22 ; 0,20 ; 0,18 ; 0,16 ; 0,14 ; 0,12 ; 0,10 ; 0,09 ; 0,08 ; 0,07 ; 0,06 ; 0,005 ; 0,04 ; 0,03 ; 0,02 ; 0,01 ; 0,00.

Également, selon l'invention, une valeur inférieure ou égale à 1,50% pour la modélisation QSAR reprotoxique inclut les valeurs suivantes et tous les intervalles entre ces valeurs : 1,50 ;  
25 1,48 ; 1,46 ; 1,44 ; 1,42 ; 1,40 ; 1,38 ; 1,36 ; 1,34 ; 1,32 ; 1,30 ; 1,28 ; 1,26 ; 1,24 ; 1,22 ; 1,20 ; 1,18 ; 1,16 ; 1,14 ; 1,12 ; 1,10 ; 1,08 ; 1,06 ; 1,04 ; 1,02 ; 1,00 ; 0,80 ; 0,60 ; 0,50 ; 0,40 ; 0,30 ; 0,20 ; 0,10 ; 0,00.

Ainsi, les composés de formule (I) selon l'invention présente un niveau de risque en  
30 termes de neurotoxicité qui est très bas et qui correspond généralement à un score de 0 ou à un score de 1 (risque très faible ou inexistant de neurotoxicité), de préférence à un score de 0.

Le niveau de risque tel que défini ci-dessus et illustré également dans la partie expérimentale ci-après est très exhaustif et englobe l'ensemble des données obtenus via les différents essais sur la neurotoxicité décrits ci-dessus et englobe donc aussi bien des essais *in*  
35 *vitro* que des essais de modélisation 3D.

En particulier, le niveau de risque tient compte de tous les essais suivants :

- le test *in vitro* d'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE),
- le test *in vitro* d'inhibition de la butyrylcholinestérase (BuChE),

- le type de cluster tenant compte de la forme et de la fonctionnalité des harmoniques sphériques (modélisation 3D),

- la prédiction semi-empirique de la neurotoxicité, et

- la prédiction semi-empirique de la reprotoxicité.

5 Par « huile », on désigne dans la présente invention toute substance organique, notamment toute huile hydraulique ou de turbine, susceptible de créer une pollution sous forme de gaz et/ou d'aérosol en cabine. Dans certains modes de réalisation, l'huile est choisie dans le groupe constitué par les huiles pour turbines d'avions ou aérodérivées, les huiles de transmission pour hélicoptère et les fluides pour armes. De préférence, dans la présente invention, l'huile est  
10 une huile pour turbines d'avion ou aérodérivées.

L'huile est de préférence utilisée pour lubrifier des turbines d'avions ou aérodérivées.

Tel que mentionné ci-dessus, les groupes R1, R2, R3 et R4 des composés polyphosphorés de formule (I) selon l'invention est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle.

15 Par « groupe alkyle » selon l'invention, on désigne un groupe hydrocarboné saturé linéaire ou ramifié comprenant (sauf mention contraire) de 1 à 36 atomes de carbone ( $C_1$  à  $C_{36}$ ), de manière plus préférée de 1 à 18 atomes de carbone ( $C_1$  à  $C_{18}$ ), en particulier de 1 à 10 atomes de carbone ( $C_1$  à  $C_{10}$ ), et typiquement de 1 à 4 atomes de carbone ( $C_1$  à  $C_4$ ). Parmi les exemples de groupes alkyles selon l'invention, on peut citer notamment les groupes méthyle, éthyle, propyle,  
20 isopropyle, n-butyle et tert-butyle..

Selon l'invention, le groupe alkyle peut être éventuellement un groupe alkyle substitué.

Selon la présente invention, on désigne par « groupe alkyle substitué », une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire ou ramifiée telle que définie ci-dessus et substitué, au niveau d'un ou plusieurs de ses atomes, par un ou plusieurs radicaux choisis parmi : un radical hydroxyle  
25 OH, un radical amine  $NH_2$  ou amine primaire NHR avec R groupe alkyle ou aryle, de préférence un radical hydroxyle OH. Ainsi, le groupe alkyle ne peut pas être substitué par un halogène, tel que du chlore.

Par « groupe O-alkyle », on désigne un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, relié au reste de la molécule (ici, généralement l'atome de phosphore) par l'intermédiaire d'un atome  
30 d'oxygène.

Par « groupe aryle », on désigne un groupement organique monovalent dérivé d'un hydrocarbure aromatique comprenant de 5 à 14 atomes de carbone et correspond par exemple à un cycle hydrocarboné aromatique (tel qu'un phényle) ou deux cycles fusionnés hydrocarbonés aromatiques (tel qu'un naphthyle).

35 Selon l'invention, un groupe aryle peut être substitué ou non substitué.

Selon l'invention, on désigne un « groupe aryle substitué », un cycle ou deux cycles fusionnés hydrocarboné(s) aromatique(s) substitué(s) au niveau d'un ou plusieurs de ses atomes, par au moins un substituant constitué par les groupes alkyles en  $C_1$  à  $C_{18}$ , le groupe hydroxyle

OH, un groupe amine  $\text{NH}_2$  ou amine primaire NHR avec R groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$  ou aryle, de préférence par les groupes alkyles en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ , tel qu'un groupe méthyle, ou le groupe hydroxyle OH.

Par « groupe O-aryle », on désigne un groupe aryle, tel que défini ci-dessus, relié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène.

Dans certains modes de réalisation, au moins un parmi R1, R2, R3 et R4 est un groupe alkyle ou O-alkyle. Dans ce cas, de préférence chaque groupe alkyle est un groupe alkyle comprenant de 1 à 22 atomes de carbone ( $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{22}$ ), de préférence de 1 à 18 atomes de carbone ( $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ ), en particulier de 1 à 10 atomes de carbone ( $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{10}$ ) et typiquement de 1 à 4 atomes de carbone ( $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ ).

Dans certains modes de réalisation préférés, au moins un parmi R1, R2, R3 et R4 est un groupe aryle ou O-aryle. De préférence, au moins deux parmi R1, R2, R3 et R4 sont des groupes aryles ou O-aryles. En particulier, R1, R2, R3 et R4 sont quatre groupes aryles ou O-aryle, tels que O-phényle ou est un groupe O-aryle substitué, tel qu'un O-diméthylphényle.

Dans certains modes de réalisation, au moins un parmi R1, R2, R3 et R4 est un groupe phényle. De préférence, R1, R2, R3 et R4 sont des groupes phényles. Généralement, R1, R2, R3 et R4 sont des groupes phényles non substitués ou des groupes phényles substitué par au moins un groupe méthyle, de préférence deux groupes méthyles (tel que le 2,6-diméthylphényle).

Dans certains modes de réalisation, au moins un parmi R1, R2, R3 et R4 est un groupe O-phényle. De préférence, R1, R2, R3 et R4 sont des groupes O-phényles. Généralement, R1, R2, R3 et R4 sont des groupes O-phényles non substitués ou des groupes O-phényles substitué par au moins un groupe méthyle, de préférence substitué par deux groupes méthyles (tel que le 2,6-diméthylphényle).

En général, « A » de la formule (I) selon l'invention peut être choisi parmi un groupe alkylène, un groupe arylène ou encore un groupe aralkylène.

Par « groupe alkylène », on désigne un groupe divalent hydrocarboné saturé linéaire comprenant (sauf mention contraire) de 7 à 36 atomes de carbone ( $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{36}$ ), de préférence 7 à 22 atomes de carbone ( $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{22}$ ), de préférence de 7 à 18 atomes de carbone ( $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{18}$ ), ou un groupe divalent hydrocarboné saturé ramifié comprenant (sauf mention contraire) de préférence de 6 à 36 atomes de carbone ( $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{36}$ ), de préférence 6 à 22 atomes de carbone ( $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{22}$ ), de préférence de 6 à 18 atomes de carbone ( $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{18}$ ), en particulier de 6 à 12 atomes de carbone ( $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$ ).

Un groupe alkylène peut être non substitué ou peut être éventuellement.

Par « groupe alkylène substitué », on désigne un groupe alkylène tel que défini ci-dessus substitué au niveau d'un ou plusieurs de ses atomes, par au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par le groupe alkyle linéaire ou ramifiée en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ ; le groupe hydroxyle OH; un groupe amine  $\text{NH}_2$  ou amine primaire NHR avec R groupe alkyle –(tel que défini ci-dessus) ou aryle (tel que défini ci-dessus); un groupe O-phosphate, tel que le groupe O-

diphénylphosphate  $\text{O-P(=O)(OPh)}_2$ , et les atomes d'halogène, tel que le fluor. En général, le « groupe alkylène substitué » est substitué par au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par le groupe alkyle linéaire ou ramifiée en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ ; le groupe hydroxyle  $\text{OH}$ ; un groupe O-phosphate, tel que le groupe O-diphénylphosphate  $\text{O-P(=O)(OPh)}_2$ . Ainsi, le groupe alkylène substitué par un radical O-phosphate peut correspondre à un groupe 1,3-(2-éthyl 2-[méthyl O-diphénylphosphate])propyle.

Par « groupe arylène », on désigne un groupe monocyclique ou polycyclique aromatique carboné dérivé d'un hydrocarbure aromatique et incluant au moins deux points d'ancrage (divalent) qui sont reliés à  $\text{X}_1$  et  $\text{X}_2$  disposés sur le ou les cycles aromatiques (les deux points d'ancrage peuvent se trouver sur le même cycle du groupe polycyclique). Chaque cycle aromatique ou polyaromatique pouvant comprendre de 5 à 14 atomes. Un groupe arylène peut correspondre par exemple à un cycle hydrocarboné aromatique (tel qu'un phénylène), à deux cycles fusionnés hydrocarbonés aromatiques (tel qu'un naphthalène) ou à deux cycles hydrocarbonés aromatiques reliés par une liaison covalente entre deux atomes distincts appartenant chacun à un des cycles. Selon une caractéristique de l'invention, les cycles aromatiques peuvent éventuellement être interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes pouvant notamment être choisis dans le groupe constitué par un atome d'azote, un atome d'oxygène, et un atome de soufre, de préférence constitué par un atome d'oxygène ou un atome de soufre. De préférence, le groupe arylène ne comprend pas d'atome d'azote interne au groupe monocyclique ou polycyclique aromatique carboné. Ainsi, généralement, le groupe arylène ne peut pas correspondre par exemple à une pyridine ou à une pyrimidine.

Chaque cycle peut être non substitué ou peut être substitué pour former un « groupe arylène substitué ».

Par « groupe arylène substitué », on désigne un groupe arylène tel que décrit ci-dessus substitué, au niveau d'un ou plusieurs de ses atomes, par au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyles en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ ; le groupe hydroxyle  $\text{OH}$ ; un groupe primaire  $\text{NH}_2$  ou une amine primaire  $\text{NHR}$  avec  $\text{R}$  groupe alkyle ou aryle; un groupe O-phosphate, tel que le groupe O-diphénylphosphate  $\text{O-P(=O)(OPh)}_2$  qui peut être par exemple substitué sur un des cycles du groupe polycyclique et les atomes d'halogène, tel que le fluor et à l'exception du chlore. Selon une caractéristique de l'invention, le groupe arylène est substitué de préférence par au moins un groupes alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ , un groupe hydroxyle, ou au moins un groupe O-diphénylphosphate  $\text{O-P(=O)(OPh)}_2$ , et de manière encore plus préférée, le groupe arylène est substitué par au moins un groupes alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{18}$ , ou au moins un groupe O-diphénylphosphate  $\text{O-P(=O)(OPh)}_2$ . Ainsi, le groupe arylène substitué peut correspondre à un radical O-diphénylphosphate peut correspondre à un groupe 1,3-(5 O-[(diphényl)phosphate])phényle.

Lorsque le groupe arylène est un groupe polycyclique dans lequel au moins deux cycles sont reliés par au moins une liaison covalente entre deux atomes distincts appartenant chacun à

un des cycles, la liaison covalente entre les au moins deux cycles peut être interrompue par au moins un groupe alkylène, tel qu'un groupe  $C(CH_3)_2$  ou un groupe  $C(CH_3)$  lorsque le groupe polycyclique comprend trois cycles, un groupe carbonyle  $-CO-$ , un hétéroatome ou groupe hétéroatomique tel qu'un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe amine  $NH$  ou  $NR$ , un  
5 groupe sulfite  $OS(=O)O$ , un groupe sulfone  $-S(O_2)-$  ou un grouper perfluoré linéaire ou ramifié comprenant par exemple 3 atomes de carbone comme  $C(CF_3)_2$ .

Parmi les exemples de groupes arylènes monocycliques, on peut citer notamment le groupe phénylène ( $C_6H_4$ ).

Lorsque A est ou comprend un groupe arylène monocyclique tel qu'un phénylène, ou un  
10 dérivé de thiophène,  $X_1$  et  $X_2$  sont de préférence diamétralement opposés, notamment en position 1,4 lorsque le groupe arylène monocyclique comprend 6 atomes de carbone (comme le phénylène). A est de préférence un groupe 1,4-phényle, éventuellement substitué.

En particulier, lorsque A est un phénylène,  $X_1$  et  $X_2$  ne sont pas en position ortho ou méta à moins qu'au moins un et de préférence tous les groupes parmi  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_3$  soient des  
15 groupes O-phényl substitués par deux groupes méthyles, en particulier en position 2,6. Dans ce cas en effet,  $X_1$  et  $X_2$  peuvent se trouver en position méta.

Également, lorsque A est un groupe phénylène substitué par un groupe O-diphénylphosphate  $O-P(=O)(OPh)_2$ , alors de préférence  $X_1$  et  $X_2$  sont en position 1, 3 de sorte à obtenir le groupe 1,3-(5 O-[(diphényl)phosphate])phényle.

20 Lorsque A est ou comprend un groupe polycyclique, ou un groupe polyaromatique comprenant par exemple deux cycles fusionnés, tel que le groupe naphthalène,  $X_1$  et  $X_2$  sont de préférence diamétralement opposés afin de maximiser la distance entre  $X_1$  et  $X_2$ .

En particulier, lorsque A est un naphthalène,  $X_1$  et  $X_2$  ne sont pas en position ortho ou para (en particulier en position 1,3), mais peuvent être en position 1,4 ou 2,7.

25 De préférence, le groupe A ne comprend pas de groupes ou d'atomes électroattracteurs, tels que le chlore, de fonctions carbonyles (aldéhyde, acide carboxylique,  $C(O)-O$ ), un ou plusieurs azotes internes au groupe monocycle ou polycyclique carboné (pyridine ou pyrimidine). Le groupe A ne peut donc pas être une pyridine ou une pyrimidine.

Parmi les exemples de groupes arylènes polycycliques, on peut citer notamment le 4,4'-  
30 biphényle, le 4,4'-diphénylthioéther, le 4,4'-diphényléther, le 4,4'-diphénylphényléthylidène, le 4,4'-diméthylidiphénylméthylidène, le 4,4'-diphénylsulfone, le 4,4'-benzophénone, le 2,2'-benzophénone, le 1,4-naphthalène, le 1,3-naphthalène, le 2,7-naphthalène, le 2,6-anthracène, le 9,10-anthracène et le phénanthrène.

Par « groupe aralkylène », on désigne un groupe alkyle lié de façon covalente à un groupe  
35 aryle et comprenant deux points d'ancrage (divalent) situés sur le groupe alkyl et/ou sur le groupe aryle.

De même, un groupe « aralkylène » peut être substitué ou non. Par groupe « aralkylène substitué », on désigne un groupe aralkylène tel que défini ci-dessus substitué, au niveau d'un

ou plusieurs de ses atomes, par au moins un substituant choisi dans le groupe constitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>, un groupe hydroxyle OH ; un groupe amine NH<sub>2</sub> ou amine primaire NHR avec R groupe alkyle ou aryle ; un groupe O-phosphate, tel que le groupe O-diphénylphosphate O-P(=O)(OPh)<sub>2</sub>, et les atomes d'halogène, tel que le fluor (à l'exception du chlore). De préférence, le groupe aralkylène est substitué par un substituant choisi dans le groupe constitué par un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>18</sub>, un groupe hydroxyle OH et un groupe O-phosphate, tel que le groupe O-diphénylphosphate O-P(=O)(OPh)<sub>2</sub>.

Parmi les exemples de groupes aralkylènes, on peut citer notamment le groupe 4,4'-[diphényl(diméthyl)méthylidène] et le groupe 4,4'-diphénylhexafluoropropane.

10 Dans certains modes de réalisation, A est choisi dans le groupe constitué par un groupe 1,4-phényle, un groupe 4,4'-biphényle, un groupe 4,4'-diphénylthioéther, un groupe 4,4'-diphényléther, un groupe 1,3-(5 O-[(diphényl)phosphate])phényle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-butyl)propyle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-[méthyl O-diphénylphosphate])propyle, un groupe 4,4'-[diphényl(diméthyl)méthylidène], un groupe 2,2'-benzophénone, un groupe 2,7-naphtalène, un  
15 groupe 1,2-éthyle, un groupe 4,4'-[diphénylphénylméthylidène], un groupe 4,4'-diphénylsulfone, un groupe 4,4'-diphénylhexafluoropropane, un groupe 1,4-[(2-phényl)phényle], un groupe 1,4-[(2,5-ditertbutyl)phényle], le groupe 1,4-[(2-chloro)phényle], un groupe 4,4'-benzophénone, un groupe 1-hydroxy 3-thiophényle, un groupe 1,6-hexyle, un groupe 1,4-naphtalène, un groupe 2,6-anthracène, un groupe 9,10-anthracène, un groupe 1,10-décyle, un groupe 1, 12-n-dodécyl, un  
20 groupe 2,5-diméthyl 2,5-hexyle, un groupe 1,12-dodécyle et un groupe 1,3-naphtalène.

Dans certains modes de réalisation préférés, A est choisi dans le groupe constitué par un groupe 1,4-phényle, un groupe 4,4'-biphényle, un groupe 4,4'-diphénylthioéther, un groupe 4,4'-diphényléther, un groupe 1,3-(5 O-[(diphényl)phosphate])phényle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-butyl)propyle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-[méthyl O-diphénylphosphate])propyle, un groupe 4,4'-  
25 [diphényl(diméthyl)méthylidène], un groupe 2,2'-benzophénone, un groupe 2,7-naphtalène et un groupe 1,2-éthyle.

Dans certains modes de réalisation encore préférés, A est choisi dans le groupe constitué par un groupe 1,4-phényle, un groupe 4,4'-biphényle, un groupe 4,4'-diphénylthioéther, un groupe 4,4'-diphényléther, un groupe 1,3-(5 O-[(diphényl)phosphate])phényle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-butyl)propyle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-[méthyl O-diphénylphosphate])propyle.  
30

En particulier, A est choisi dans le groupe constitué par un groupe 4,4'-diphénylthioéther, un groupe 4,4'-diphényléther, un groupe 1,3-(5 O-[(diphényl)phosphate])phényle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-butyl)propyle, un groupe 1,3-(2-éthyl 2-[méthyl O-diphénylphosphate])propyle.

Dans un mode de réalisation, A est un groupe alkylène éventuellement substitué, un  
35 groupe arylène monocyclique substitué ou un groupe arylène polycyclique dans lequel au moins deux cycles sont reliés par au moins une liaison covalente entre deux atomes distincts appartenant chacun à un des cycles, la liaison covalente entre les deux cycles étant interrompue par au moins un hétéroatome ou groupe hétéroatomique.

Par « atome d'halogène », on désigne (sauf indication contraire) un atome choisi dans le groupe constitué par le chlore, le brome, le fluor et l'iode.

Chacun de  $X_1$  et  $X_2$  est choisi indépendamment dans le groupe constitué par une liaison simple, un atome d'oxygène et un atome d'azote, de préférence une liaison simple ou un atome d'oxygène. Dans certains modes de réalisation préférés,  $X_1$  et  $X_2$  sont deux atomes d'oxygène ; dans d'autres modes de réalisation,  $X_1$  et  $X_2$  sont deux atomes d'azote ; enfin, dans de derniers modes de réalisation, l'un parmi  $X_1$  et  $X_2$  est un atome d'oxygène et l'autre parmi  $X_1$  et  $X_2$  est un atome d'azote.

Lorsque  $X_1$  ou  $X_2$  est un atome d'azote, il peut être sous la forme d'un groupe NH ou d'un groupe NR, R étant un groupe alkyle ou aryle.

Lorsque  $X_1$  ou  $X_2$  est une liaison simple, cela signifie que A est relié directement par une seule liaison simple à l'atome de phosphore du groupe  $P(=O)R_1R_2$  ou  $P(=O)R_3R_4$ .

« n » est un entier compris entre 1 et 5. n peut notamment être égal à 1, 2, 3, 4 ou 5. Dans certains modes de réalisation, « n » est égal à 1. Lorsque la valeur de n n'est pas explicitement précisée, un composé polyphosphoré désigne au moins un parmi les oligomères comprenant 1 à 5 motifs  $-X_1-A-X_2-P(O)R_4-$ , ou un mélange quelconque d'au moins deux de ceux-ci. Par exemple, il peut s'agir d'un mélange d'oligomères comprenant 1 à 3 motifs  $-X_1-A-X_2-P(O)R_4-$ . De préférence,  $n=1$ .

Dans certains modes de réalisation, les composés polyphosphorés utilisés selon l'invention sont des diphosphates d'aryle, c'est-à-dire qu'ils sont tels que  $X_1$  et  $X_2$  sont deux atomes d'oxygène, et chacun de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  est un groupe O-aryle (tel que défini ci-dessus), éventuellement substitué par exemple par deux groupes méthyles

De façon surprenante, la Demanderesse a démontré la non-toxicité, en particulier la non-neurotoxicité, voire la non-reprotoxicité, des composés polyphosphorés de formule (I).

Les propriétés anti-usure de certains composés polyphosphorés, notamment les diphosphates d'aryle, sont connues dans l'art et ont déjà été démontrées précédemment. Ainsi, les composés polyphosphorés, notamment les composés polyphosphorés aryliques, présentent une efficacité anti-usure au moins aussi intéressante que celle obtenue avec les additifs anti-usure classiques tels que le TCP.

De préférence, ladite huile et/ou ledit au moins additif anti-usure ne comprend pas de tricrésylphosphate ou un de ses analogues triarylphosphates.

Par « une huile ou agent anti-usure ne comprenant pas de tricrésylphosphate », on désigne une huile ou un agent anti-usure dans laquelle/lequel la quantité de tricrésylphosphate, quel que soit son type de substitution (ortho, méta, para) est inférieure à la limite de détection des techniques d'analyse usuelles telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse par exemple. Une technique adaptée pour la détection du tricrésylphosphate dans une huile est décrite par exemple dans De Nola G. *et al. J. Chromatogr. A* **2008** ; 1200 (2), p.211-216.

Dans certains modes de réalisation, l'huile utilisée selon l'invention ou l'agent anti-usure utilisé selon l'invention ne comprend substantiellement pas, de préférence ne comprend pas, d'additif anti-usure monophosphate d'aryle, quel qu'il soit. Dans certains modes de réalisation, l'huile utilisée selon l'invention ou l'agent anti-usure utilisé selon l'invention ne comprend substantiellement pas, de préférence ne comprend pas, d'additif anti-usure organophosphate autre que le ou les additifs composés polyphosphorés.

Dans certains modes de réalisation, l'huile utilisée selon l'invention ou l'agent anti-usure utilisé selon l'invention ne comprend substantiellement pas, de préférence ne comprend pas, d'autre additif anti-usure que le ou les additifs composés polyphosphorés.

En général, l'agent anti-usure selon l'invention de formule générale (I) représente, en masse, par rapport à la masse totale des agents anti-usure présents dans l'huile, de 50% à 100%, de préférence de 80% à 100%, et en particulier de 90% à 100% et typiquement 100%.

Selon l'invention, par « 50% à 100% », on entend les valeurs suivantes ou tout intervalle compris entre ces valeurs : 50 ; 55 ; 60 ; 65 ; 70 ; 75 ; 80 ; 85 ; 90 ; 95 ; 100.

Dans un mode de réalisation, le composé polyphosphoré présent dans l'huile utilisée selon l'invention est choisi dans le groupe constitué par :

- le bis(diphénylphosphate) d'hydroquinone HDP,
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxybiphényle et ses oligomères,
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylthioéther ,
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphényléther,
- le tris((diphénylphosphate)) de 1,3,5-phloroglucinol,
- le bis(diphénylphosphate) de 2-butyl 2-éthyl 1,3-propanediol,
- le tris(diphénylphosphate) de triméthylolpropane,
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylphényléthylidène,
- le bis(diphénylphosphate) 4,4'-dihydroxydiphénylsulfone,
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxybenzophénone,
- le bis(diphénylphosphate) de 2,2'-dihydroxybenzophénone,
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylhexafluoropropane,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,4-dihydroxynaphtalène,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,3-dihydroxynaphtalène,
- le bis(diphénylphosphate) de 2,7-dihydroxynaphtalène,
- le diphénylphosphate, diphénylphosphoroamidate d'éthanolamine,
- le bis(diphénylphosphoroamidate) de 4,4'-diaminodiphényléther,
- le bis(diphénylphosphate) de 2,6-dihydroxyanthracène,
- le bis(diphénylphosphate) de 9,10-dihydroxyanthracène,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,4-dihydroxy[(2-phényl)phényle],
- le bis(diphénylphosphate) de 1,4-dihydroxy[(2,5-ditertbutyl)phényle],
- le bis(diphénylphosphate) de 1,4-dihydroxy[(2-chloro)phényle],

- le bis(diphénylphosphate) de 1,3-dihydroxythiophène,
- le bis((diphénylphosphate) de 1,6-hexanediol,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,10-décanediol,
- le bis(diphénylphosphate) de 2,5-diméthyl 2,5-hexanediol,
- 5 - le bis(diphénylphosphate) de 1,12-n-dodecanediol ;
- le tétrakis(2,6-diméthylphényl)-m-phénylène biphosphate,
- le tétrakis(2,6-diméthylphényl)-p-phénylène biphosphate,
- le bis(diphénylphosphate) de phénylhydroquinone, dit DPP,
- le bis(diphénylphosphate) de tert-butyl hydroquinone,
- 10 - le bis(diphénylphosphate) de 2, 5-di-tert-butyl hydroquinone,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,4-dihydroxynaphtalène,
- le bis(diphénylphosphate) de 2,7-dihydroxynaphtalène,
- le bis(diphénylphosphate) de 4, 4'-dihydroxybenzophenone,
- le bis(diphénylphosphate) de bis(4-hydroxyphényl)sulfone,
- 15 - le bis(diphénylphosphate) de 4, 4'-(hexafluoroisopropylidène),
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-( $\alpha$ -méthylbenzylidène)bisphenol,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,1-bis-(4-hydroxyphényl)cyclohexane),
- le bis(diphénylphosphate) de 9,9-bis(4-hydroxyphényl)fluorène,
- le tris(diphénylphosphate) de 1,1,1-Tris(4-hydroxyphényl)éthane, et
- 20 - l'un quelconque de leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation, le composé polyphosphoré présent dans l'huile utilisée selon l'invention est choisi dans le groupe constitué par :

- le bis(diphénylphosphate) d'hydroquinone HDP
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxybiphényle et ses oligomères
- 25 - le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylthioéther
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphényléther
- le tris((diphénylphosphate)) de 1,3,5-phloroglucinol
- le bis(diphénylphosphate) de 2-butyl 2-éthyl 1,3-propanediol
- le tris(diphénylphosphate) de triméthylolpropane
- 30 - le bis(diphénylphosphate) de 2,2'-dihydroxybenzophénone
- le bis(diphénylphosphate) de 2,7-dihydroxynaphtalène
- le bis(diphénylphosphate) de 4, 4'-dihydroxybenzophenone,
- le bis(diphénylphosphate) de bis(4-hydroxyphényl)sulfone,
- le bis(diphénylphosphate) de 4, 4'-(hexafluoroisopropylidène),
- 35 - le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-( $\alpha$ -méthylbenzylidène)bisphenol,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,1-bis-(4-hydroxyphényl)cyclohexane),
- le bis(diphénylphosphate) de 9,9-bis(4-hydroxyphényl)fluorène,

- le tris(diphénylphosphate) de 1,1,1-Tris(4-hydroxyphényl)éthane - l'un quelconque de leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation, le composé polyphosphoré présent dans l'huile utilisée selon l'invention est choisi dans le groupe constitué par :

- 5 - le bis(diphénylphosphate) d'hydroquinone HDP
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxybiphényle et ses oligomères
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylthioéther
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphényléther
- le tris(bis(diphénylphosphate)) de 1,3,5-phloroglucinol
- 10 - le bis(diphénylphosphate) de 2-butyl 2-éthyl 1,3-propanediol
- le tris(diphénylphosphate) de triméthylolpropane,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,12-n-dodecanediol ;
- le tétrakis(2,6-diméthylphényl)-m-phénylène biphosphate,
- le tétrakis(2,6-diméthylphényl)-p-phénylène biphosphate et
- 15 - l'un quelconque de leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation, le composé polyphosphoré présent dans l'huile utilisée selon l'invention est choisi dans le groupe constitué par :

- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylthioéther
- le bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphényléther
- 20 - le tris(bis(diphénylphosphate)) de 1,3,5-phloroglucinol
- le bis(diphénylphosphate) de 2-butyl 2-éthyl 1,3-propanediol
- le tris(diphénylphosphate) de triméthylolpropane,
- le bis(diphénylphosphate) de 1,12-n-dodecanediol ;
- le tétrakis(2,6-diméthylphényl)-m-phénylène biphosphate,
- 25 - le tétrakis(2,6-diméthylphényl)-p-phénylène biphosphate et
- l'un quelconque de leurs mélanges.

Les composés polyphosphorés sont présents dans l'huile utilisée dans la présente invention en une quantité telle que celles classiquement utilisées dans l'art. Par exemple, ils peuvent être utilisés en une quantité de 0,1 à 10% en poids, de préférence 0,5 à 5% en poids, 30 par rapport au poids total de l'huile.

Une huile convenant pour la présente utilisation va être décrite ci-après.

L'huile utilisée selon l'invention peut comprendre tous les constituants et additifs classiques connus dans l'art pour ce type d'huile.

L'huile utilisée selon l'invention comprend de préférence une base ester, au moins un 35 antioxydant aminé, et au moins un additif anti-usure polyphosphoré de formule (I).

Dans certains modes de réalisation, l'huile utilisée selon l'invention comprend également au moins un autre additif. L'au moins un autre additif peut notamment être choisi dans le groupe constitué par des agents lubrifiants, d'autres additifs anti-usure, des antioxydants, des inhibiteurs

de corrosion de métaux, des passivants, des agents améliorant l'indice de viscosité, des détergents ou agents dispersants, des agents anti-mousse, des tensioactifs, des agents gonflants, des agents tackifiants, des stabilisants, des agents de charge, des agents de stabilisation contre l'hydrolyse, des additifs adaptés aux pressions extrêmes, des pigments et des agents qui masquent les odeurs. De tels additifs et agents sont bien connus de l'homme du métier et sont couramment disponibles dans le commerce.

La base ester est une base ester classique, bien connue dans l'art. Il s'agit typiquement d'une huile synthétique qui peut être choisie parmi les esters de mono-alcool ou de polyol, de préférence de polyol, avec un réactif acide mono ou dicarboxylique.

Des polyols particulièrement adaptés sont les néo-polyols tels que le néopentylglycol, le 2-éthyl 2-méthylpropane 1,3-diol, le triméthyloléthane, le triméthylolpropane, le triméthylolbutane et le mono-, di- ou tri-pentaérythritol.

Comme autre polyol adapté, on peut citer n'importe quel polyol de formule



dans laquelle R est un groupement hydrocarboné aliphatique linéaire, ramifié ou cyclique éventuellement substitué et p est un entier supérieur ou égal à 2. Le polyol peut être choisi dans le groupe constitué par le 2-éthyl-1,3-hexanediol, le 2-propyl-3,3-heptanediol, le 2-butyl-1,3-butanediol, le 2,4-diméthyl-1,3-butanediol, l'éthylène glycol, le propylène glycol et les polyalkylène glycols.

Des mono-alcools particulièrement adaptés sont les néo-alcools tels que le 2,2,4-triméthylpentanol et le 2,2-diméthylpropanol. Alternativement, le mono-alcool peut être choisi dans le groupe constitué par les alcools méthylique, butylique, isooctylique et octadécylique.

Le réactif acide carboxylique utilisé pour former l'ester avec le polyol ou le mono-alcool peut être choisi parmi les acides carboxyliques aliphatiques éventuellement substitués comprenant une ou deux fonctions acides carboxyliques ou un quelconque de leurs mélanges. L'homme du métier saura sélectionner les acides carboxyliques à utiliser en fonction des propriétés désirées pour l'ester et du mono-alcool ou du polyol utilisé.

Parmi les bases esters susceptibles d'être contenues dans une huile utilisée selon l'invention, on peut citer les monoesters d'acétate d'octyle, d'acétate de décyle, d'acétate d'octadécyle, de myristate de méthyle, de stéarate de butyle, d'oléate de méthyle, ainsi que les polyesters de phthalate de dibutyle, d'adipate de di-octyle, d'azélate de di-2-éthylhexyle et de sébacate d'ethylhexyle. L'huile de base du type ester de polyol peut être une huile préparée à partir de pentaérythritol technique ou de triméthylol propane et d'un mélange d'acides carboxyliques ayant de 4 à 12 atomes de carbone. Le pentaérythritol technique est un mélange qui comprend environ de 85% à 92% en poids de monopentaérythritol et de 8% à 15% en poids de dipentaérythritol.

Un pentaérythritol technique classique du commerce contient environ 88% en poids de monopentaérythritol et environ 12% en poids de dipentaérythritol, par rapport au poids total de ladite huile de base du type ester. Le pentaérythritol technique peut contenir également une certaine quantité de tri- et tétra-pentaérythritols qui sont habituellement formés comme sous-

5 produits au cours de la production du pentaérythritol technique.

Les antioxydants aminés aromatiques sont bien connus dans l'art et peuvent être des antioxydants aminés aromatiques monomériques ou polymériques, appartenant à la famille des amines aromatiques et/ou des composés phénoliques.

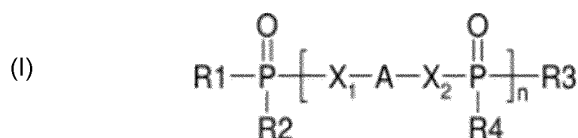
Les antioxydants aminés aromatiques monomériques peuvent comprendre notamment au

10 moins une diphenylamine non substituée ou substituée par au moins un groupe hydrocarboné, au moins une naphthylphénylamine non substituée ou substituée par au moins un groupe hydrocarboné, au moins une phénothiazine non substituée ou substituée par au moins un groupe hydrocarboné, ou un mélange quelconque de celles-ci. Les groupes hydrocarbonés substituant les amines sont des groupes alkyles en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, ou du styrène.

15 Les antioxydants aminés aromatiques polymériques sont les produits de polymérisation des antioxydants aminés aromatiques tels que définis ci-avant, soit entre eux, soit en présence d'un co-monomère différent. Des exemples d'antioxydants aminés aromatiques oligomériques ou polymériques pouvant être utilisés dans des huiles pour turbine selon l'invention sont notamment décrits dans les demandes de brevets FR 2 924 122 et WO 2009/071857.

20 La présente invention peut ainsi porter sur un procédé de fabrication d'une huile non-neurotoxique ou présentant une neurotoxicité fortement réduite (en comparaison avec des huiles à base de tricrésylphosphate et de ses analogues ou à base d'autres composés phosphorés neurotoxiques) utilisée notamment pour lubrifier des dispositifs/des machines, tels que des turbines d'avions ou aérodérivés, comprenant l'étape suivante : incorporer à une huile de base,

25 telle qu'une huile ester, au moins un agent anti-usure, caractérisé en ce que ledit au moins agent anti-usure est sélectionné parmi au moins un composé polyphosphoré de formule (I)



30

dans laquelle

chacun de R1, R2, R3 et R4 est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle,

A est un groupe divalent choisi parmi un groupe alkylène linéaire comprenant de 7 à 36

35 atomes de carbone ou ramifié comprenant de 6 à 36 atomes de carbone, un groupe arylène monocyclique, polycyclique ou polyaromatique ou un groupe aralkylène,

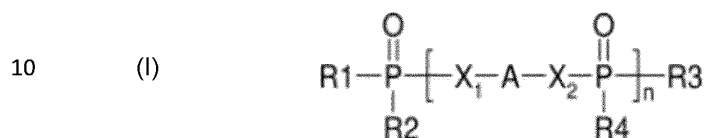
chacun de X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est indépendamment une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et

n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

et présentant notamment un niveau de risque en terme de neurotoxicité de 0.

Bien entendu, les différents modes de réalisation décrits ci-avant pour l'utilisation des composés polyphosphorés pour prévenir et/ou réduire la neurotoxicité d'une huile s'appliquent également pour ce procédé de fabrication d'une huile et ne seront pas reprises ci-après.

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation d'au moins un additif anti-usure dans une huile, ledit au moins additif anti-usure comprenant au moins un composé polyphosphoré de formule (I)



dans laquelle

chacun de R1, R2, R3 et R4 est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle,

A est un groupe divalent choisi parmi un groupe alkylène comprenant de 7 à 36 atomes de carbone ou ramifié comprenant de 6 à 36 atomes de carbone, un groupe arylène monocyclique, polycyclique ou polyaromatique ou un groupe aralkylène,

chacun de X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est indépendamment une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et

n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique, de préférence en cas d'évènement de fumée.

Bien entendu, les différents modes de réalisation décrits ci-avant pour l'utilisation des composés polyphosphorés pour prévenir et/ou réduire la neurotoxicité d'une huile s'appliquent également pour cette utilisation et ne seront pas reprises ci-après.

Dans le cas des turbines aérodérivées, la pathologie désignée par les termes « syndrome aérotoxique » est une pathologie comportant au moins en partie les mêmes symptômes neurologiques et sur la reproduction que ceux observés dans les avions pour le syndrome aérotoxique, mais qui est contracté par exposition aux organophosphates, tels que le tricrésylphosphate dans des installations comportant des turbines industrielles au sol telles que des plateformes offshore.

Par « prophylaxie du syndrome aérotoxique », on désigne la diminution de l'occurrence et/ou de l'intensité, voire la quasi-disparition ou la disparition totale, d'au moins un symptôme identifié comme étant lié à une exposition aiguë ou chronique des individus à de l'air de cabine d'avion contaminé par des huiles telles que des huiles de turbine ou des huiles hydrauliques sous forme de gaz et/ou d'aérosols. Dans certains modes de réalisation, la prophylaxie du syndrome aérotoxique désigne la diminution de l'occurrence, voire la quasi-disparition ou la disparition totale,

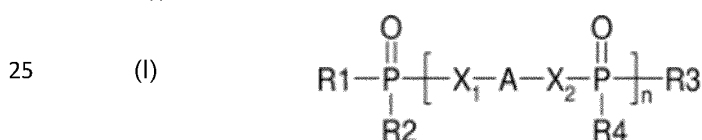
de plusieurs symptômes, de préférence de tous les symptômes, identifiés comme étant liés à une exposition aiguë ou chronique des individus à de l'air de cabine d'avion contaminé par des huiles telles que des huiles de turbine ou des huiles hydrauliques sous forme de gaz, de produits dispersés dans l'air, types aérosols.

- 5 En particulier, le symptôme peut être un symptôme neurologique, neurocomportemental, neuromoteur et/ou lié à la reproduction. Parmi les symptômes dont l'occurrence et/ou l'intensité peut être diminuée par l'utilisation selon l'invention, on peut citer par exemple des troubles psychologiques ou psychosomatiques, un syndrome de fatigue chronique, des migraines sévères, une sensibilité chimique multiple, des infections virales mystérieuses, des troubles du sommeil, la dépression, le stress et l'anxiété.

Par « évènement de fumée », on désigne l'exposition aiguë ou chronique, de préférence aiguë, d'au moins un individu à de l'air de cabine d'avion contaminé par des huiles telles que des huiles de turbine ou des huiles hydrauliques sous forme de gaz et/ou d'aérosol. Un évènement de fumée, s'il est important, peut notamment être détecté par la perception d'une odeur caractéristique désagréable, typique de « chaussettes sales » ou de « chien mouillé ». Dans les cas les plus sévères, par exemple suite à la casse d'un roulement dans la turbine, une fumée ou un épais brouillard blanc pourra être visible.

La présente invention peut ainsi porter sur un procédé de lubrification d'une machine/d'un dispositif, tel(le) que des turbines d'avions ou d'aérodérivés, comprenant les étapes suivantes :

- 20 - fournir une huile non-neurotoxique ou à toxicité très réduite (niveau de risque à un score de 0), de préférence exempte de tricrésyl phosphate et/ou de ses analogues, ladite huile comprenant au moins un agent anti-usure sélectionné parmi un composé polyphosphoré de formule (I)



dans laquelle

chacun de R1, R2, R3 et R4 est indépendamment choisi parmi : un groupe alkyle, un groupe O-alkyle, un groupe aryle, un groupe ou O-aryle,

A est un groupe divalent choisi parmi un groupe alkylène linéaire comprenant de 7 à 36 atomes de carbone ou ramifié comprenant de 6 à 36 atomes de carbone, un groupe arylène monocyclique, polycyclique ou polyaromatique ou un groupe aralkylène,

chacun de X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est indépendamment une liaison simple, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et

n est un nombre entier compris entre 1 et 5,

- appliquer une quantité efficace de ladite huile sur ladite machine/ledit dispositif.

Bien entendu, les différents modes de réalisation décrits ci-avant pour l'utilisation des composés polyphosphorés pour prévenir et/ou réduire la neurotoxicité d'une huile s'appliquent également pour ce procédé de lubrification et ne seront pas reprises ci-après.

## 5 Exemples

### Exemple 1 : Etude de toxicité et en particulier de neurotoxicité

Les composés polyphosphorés selon l'invention ont été étudiés et comparés à d'autres composés phosphorés, notamment au TCP, en termes d'inhibition de cholinestérases, de modélisation moléculaire 3D par harmoniques sphériques, et en termes de modélisation QSAR  
10 pour la neurotoxicité et pour la reprotoxicité. La corrélation des résultats obtenus a permis de déterminer un « niveau de sécurité » pour l'utilisation de ces composés en tant qu'agent anti-usure dans des huiles pour turbines d'avion ou aérodérivées.

#### Protocole des différents tests réalisés :

##### Mesure des concentrations inhibitrices sur deux cholinestérases :

15 Dans la mesure où l'activité toxique du TCP passe notamment par son action sur les cholinestérases, l'effet des composés utilisés selon l'invention, ainsi que des composés comparatifs, sur deux cholinestérases a été étudié. Les valeurs de concentration de chaque composé nécessaires pour inhiber 50% de l'activité de deux cholinestérases ont été mesurées. Plus la concentration inhibitrice à 50% (IC<sub>50</sub>) est élevée, moins le composé est neurotoxique  
20 puisqu'il a une action plus faible sur la cholinestérase.

La capacité inhibitrice des composés sur l'activité biologique de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BuChE) a été évaluée en utilisant la méthode spectrométrique de Ellman (Ellman *et al.*, *Biochem. Pharm.* **1961**, 7, 88-95).

L'iodure d'acétylthiocholine et de butyrylthiocholine, et l'acide 5,5-dithiobis (2-  
25 nitrobenzoïque) (DTNB) ont été achetés auprès de Sigma Aldrich (Steinheim, Allemagne).

La BuChE lyophilisée à partir de sérum équin (**eqBuChE**, Sigma Aldrich) a été dissoute dans un tampon phosphate à 0,1M (pH 7,4) pour obtenir des solutions stock d'enzyme avec une activité enzymatique de 2,5 unités/mL. L'AChE d'érythrocytes humains (**hAChE**, solution tampon aqueuse, ≥500 unités/mg de protéine (BCA), Sigma Aldrich) a été diluée dans un tampon HEPES  
30 à 20 mM à pH 8 avec 0,1% de Triton X-100 pour obtenir une solution enzymatique avec une activité enzymatique de 0,25 unités/mL.

Dans la procédure, 100 µL de DTNB à 0,3 mM dissous dans un tampon phosphate à pH 7,4 ont été ajoutés dans les plaques 96-puits, suivis par 50 µL de solution du composé à tester et de 50 µL d'enzyme (0,05 U finale). Après 5 minutes de préincubation à 25°C, la réaction a été  
35 initiée par injection de 50 µL de solution d'iodure d'acétyl ou de butyrylthiocholine à 0,1 mM. L'hydrolyse de l'acétyl ou de la butyrylthiocholine a été suivie par la formation de l'anion 5-thio-2-nitrobenzoate jaune, en tant que produit de la réaction du DTNB avec la thiocholine relarguée par l'hydrolyse enzymatique de l'acétyl ou de la butyrylthiocholine, à une longueur d'onde de 412 nm,

en utilisant un lecteur de microplaques (Synergy 2, Biotek, Colmar, France). Les composés à tester ont été dissous à  $5 \times 10^{-3}$  M dans du DMSO de grade analytique. Le Donepezil ou la tacrine ont été utilisés comme standards de référence. Le taux d'augmentation d'absorption à 412 nm a été déterminé 4 minutes après l'ajout de la solution d'iodure d'acétyl ou butyrylthiocholine. Les 5 essais ont été réalisés avec un blanc contenant tous les composés à l'exception de l'acétyl ou butyrylthiocholine, afin de tenir compte des réactions non enzymatiques.

Le pourcentage d'inhibition dû à la présence des composés à tester a été calculé par l'expression suivante

$$((v_0 - v_i) / v_0) \times 100$$

10 dans laquelle  $v_i$  est le taux calculé en présence de l'inhibiteur, et  $v_0$  est l'activité enzymatique.

Les valeurs d'IC<sub>50</sub> ont été déterminées graphiquement en traçant le pourcentage d'inhibition en fonction du logarithme de six concentrations d'inhibiteur dans la solution d'essai en utilisant le logiciel GraphPadPrism (version 6.01, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

15 Toutes les expériences ont été réalisées en n=3.

#### Modélisation moléculaire par harmoniques sphériques

La méthode de modélisation 3D employée dans l'invention est décrite dans la publication : « Benchmarking of HPCC: A novel 3D molecular representation combining shape and pharmacophoric descriptors for efficient molecular similarity assessments », Karaboga *et al.* **2013** 20 Journal of Molecular Graphics and Modelling 41 ; 20-30.

Deux clusters (clusters 1 et 2) ont été définis par similarité à partir notamment des composés monophosphates connus pour être neurotoxiques et reprotoxiques tels que le tri(*ortho*-crésyl)phosphate ToCP, tri(*mé*ta-crésyl)phosphate, tri(*para*-crésyl)phosphate, trixylylphosphate et crésylphosphate de saligénine.

25 Un troisième cluster de composés probablement toxiques a été identifié (cluster 5), incluant notamment un composé cancérigène mutagène reprotoxique CMR comme le tri(*n*-butyl)phosphate).

L'étude des composés polyphosphorés utilisés selon l'invention a mis en évidence leur appartenance à un cluster différent (cluster 3), associé à des molécules non toxiques selon les 30 études toxicologiques décrites à ce jour.

#### Modélisation par QSAR

Les degrés de neurotoxicité et de reprotoxicité de différents composés utilisés selon l'invention et d'autres composés monophosphates ont été évalués par modélisation QSAR (relation structure-activité quantitative).

35 Sélection des jeux d'entraînement et de validation

Le jeu d'entraînement a été défini avec des structures chimiques compilées à partir de plusieurs sources publiquement disponibles : HSD (Hazardous Substances Data Bank), EPA (U.S. Environmental Protection Agency), l'ECHA (European Chemicals Agency) et NTP (National

Toxicology Program). 247 composés ont été classifiés comme composés neurotoxiques, 2214 composés ont été classifiés comme composés reprotoxiques, et 1697 composés ont été classifiés comme ni neurotoxiques ni reprotoxiques et formant le jeu d'entraînement non toxique.

Le jeu de validation a été construit en utilisant des composés issus de jeux de données  
5 différents de ceux utilisés pour le jeu d'entraînement. Les molécules déjà présentes dans le jeu d'entraînement ont été retirées. Le jeu de validation était composé de 70 composés classifiés comme composés neurotoxiques, 506 composés classifiés comme reprotoxiques et 256 composés classifiés comme ni neurotoxiques ni reprotoxiques et formant le jeu de validation non toxique.

#### 10 *Performance du modèle QSAR*

Une méthode de modèle linéaire généralisé (GLM) a été choisie pour réaliser une  
approche de relation structure/activité quantitative (QSAR). Les modèles GLM ont été entraînés  
séparément pour discriminer les structures chimiques (i) entre composés neurotoxiques et non-  
neurotoxiques et (ii) entre composés reprotoxiques et non-reprotoxiques. Cette approche a  
15 résulté en un modèle GLM avec 210 descripteurs significatifs au sein des jeux d'entraînement.  
Pendant l'entraînement, la performance des modèles QSAR a été mesurée par des courbes ROC  
(Receiver Operator Characteristic) et a donné naissance à des valeurs d'aire sous la courbe  
(AUC) de 0,90 et plus pour la prédiction de la neurotoxicité et de la reprotoxicité, respectivement.

Pour valider la robustesse des modèles QSAR, ils ont été ensuite utilisés pour prédire (i)  
20 les catégories de neurotoxicité des composés du jeu de validation (c'est-à-dire la catégorisation  
neurotoxiques/non neurotoxiques), (ii) les catégories de reprotoxicité des composés du jeu de  
validation (c'est-à-dire la catégorisation reprotoxiques/non reprotoxiques). Pendant la validation,  
la performance des modèles QSAR a été mesurée par des valeurs d'aire sous la courbe (AUC)  
et a fourni des valeurs significatives de 0,70 et plus pour la prédiction de la neurotoxicité et de la  
25 reprotoxicité, respectivement.

Les modèles QSAR basés GLM ont été ensuite utilisés pour étudier les composés  
polyphosphorés selon l'invention.

#### Synthèse des composés polyphosphorés selon l'invention

Dans un ballon tétracol équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant, d'une ampoule de  
30 coulée, d'une gaine thermométrique et d'un barboteur d'azote sont introduits 1 équivalent molaire  
du réactif A (dialcool, diamine, ou aminoalcool) et 3,35 équivalents molaires de triéthylamine. Le  
milieu réactionnel est dilué avec du toluène, environ 10 volumes par rapport au réactif A. Suivant  
la nature du réactif A le milieu réactionnel est chauffé entre 25-110°C puis à l'aide de l'ampoule  
de coulée, 2,2 équivalents molaires de chlorure de phosphate sont introduits goutte à goutte. A  
35 la fin de la réaction, le sel de triéthylamine formé est éliminé par filtration puis lavé avec 5 volumes  
d'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite lavé deux fois avec une solution de HCl à 0,1N, deux fois  
avec une solution de KOH à 0,1 N puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est ensuite  
séchée avec MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel ainsi

obtenu est purifié soit par chromatographie sur gel de silice, soit par extraction liquide-liquide, soit par précipitation. Les produits ainsi obtenus sont caractérisés par chromatographies GC (chromatographie gazeuse) ou GPC (chromatographie par perméation de gel), par analyses RMN  $^1\text{H}$  et/ou  $^{31}\text{P}$ . Les rendements obtenus varient entre 15 et 75%.

## 5 Résultats

Les résultats des tests réalisés sont présentés sur les Fig.2. à 9. L'avant dernière colonne correspond à un score de niveau de risque vis-à-vis de la sécurité de ces molécules utilisables dans des huiles telle que des huiles turbine et de leur prétendue toxicité en cabine. Un score de 5 correspond à un risque très élevé en termes de neurotoxicité et/ou reprotoxicité, tandis que des scores de 0 ou 1 correspondent à un niveau de risque très faible ou inexistant. Le niveau de risque est déterminé par la somme des facteurs correspondant à chacun des risques évalués indépendamment basés sur les résultats expérimentaux *in vitro* d'inhibition ( $\text{IC}_{50}$  hAChE et  $\text{IC}_{50}$  eqBuChE), de prédiction semi-empirique (modèles QSAR neurotoxicité et QSAR reprotoxicité), et de modélisation moléculaire via les harmoniques sphériques (classement en clusters) et il peut aller de 0 à 5. Une valeur de 0 indique une absence de risque, et une valeur de 5 indique un risque multiple très important. Pour chaque risque, un facteur 0 ou 1 est attribué selon si la valeur est au-dessus ou au-dessous d'un seuil. Les seuils suivants sont appliqués : 15 mg/L pour l' $\text{IC}_{50}$  pour hAChE, 15 mg/L pour l' $\text{IC}_{50}$  pour eqBuChE, 0,2% pour la neurotoxicité, 3% pour la reprotoxicité.

20 Les composés sont numérotés comme suit :

### Exemples comparatifs :

**Composé A :** 2-éthylhexyldiphénylphosphate (CAS 1241-94-7) (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.013.625>)

**Composé B :** Tri(*ortho*-crésyl)phosphate ToCP

25 **Composé C :** Tri(*mé*ta-crésyl)phosphate

**Composé D :** Tri(*para*-crésyl)phosphate

**Composé P :** Tricrésylphosphate (CAS 1330-78-5) correspond au produit commercial Durad 125 (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.239.100>)

30 **Composé E :** Trixylylphosphate (CAS 25155-23-1) (<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/2204/7/11/1>)

**Composé F :** Tri(2,6-difluorophényl)phosphate

**Composé G :** Tri(4-isopropylbenzoate)phosphate

**Composé H :** di (p-tertbutylphényl)phénylphosphate

35 **Composé I1 :** tri phényl phosphate (CAS 204-112-2) (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.739>)

**Composé I2:** Tri(p-tert-butylphényl)phosphate

- Composé I3** : Tert-butylphényl diphényle phosphate (CAS 700-990-0) correspond au produit commercial Durad 150B, (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.235.046>)
- Composé J** : Crésylphosphate de saligénine
- 5 **Composé K** : Diphénylphosphoroamidate
- Composé L** : Tris(2-éthylhexyl)phosphate (CAS 78-42-2) (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.001.015>)
- Composé M** : tri(n-butylphosphate) (CAS 126-73-8) <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13548>
- 10 **Composé N** : tris(chloroéthyl)phosphate (CAS 115-96-8) <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.744>
- Composé Q** : Tri(isobutyl)phosphate (CAS 126-71-6) (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.004.363>)
- Composé R** : Dibutyl [[bis[(2-ethylhexyl)oxy]phosphinothioyl]thio]succinate (CAS 68413-48-9) (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.063.817>)
- 15 **Composé S** : bis(diphénylphosphate) de 2,6-pyridinediol
- Composé T** : le bis(diphénylphosphate) de néopentylglycol
- Composé U** : bis(diphénylphosphate) de 1,6-n-hexanediol
- Composé V** : bis(diphénylphosphate) de 1,4-n-butanediol
- 20 **Composé W** : tétrakis(2-chloroéthyl)dichloroisopentylidiphosphate (CAS 38051-10-4) <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.048.856> (composé V6 de la publication de Ike van der Veen)
- Composés selon l'invention** :
- Composé 1** : bis(diphénylphosphate) d'hydroquinone HDP
- 25 **Composé 2** : bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxybiphényle BDP et ses oligomères <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.225.031>
- Composé 3** : bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphénylthioéther
- Composé 4** : bis(diphénylphosphate) de 4,4'-dihydroxydiphényléther
- Composé 5** : tris(bis(diphénylphosphate)) de 1,3,5-phloroglucinol
- 30 **Composé 6** : bis(diphénylphosphate) de 2-butyl 2-éthyl 1,3-propanediol
- Composé 7** : tris(diphénylphosphate) de triméthylolpropane
- Composé 8** : tétrakis(2,6-diméthylphényl)-m-phénylène biphosphate <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.103.102>
- Composé 9** : tétrakis(2,6-diméthylphényl)-p-phénylène biphosphate
- 35 **Composé 10** : bis(diphénylphosphate) de 1, 12-n-dodécanediol
- Les composés de type triarylphosphates (famille du TCP) appartiennent intégralement au cluster 1 présentant un niveau de risque variant de 2 à 5 avec une moyenne de 3,6 sur les 8 molécules présentant des caractéristiques complètes.

Au contraire, les composés 1 à 10 qui répondent à la formule (I) selon l'invention présentent des valeurs d'IC<sub>50</sub> élevées pour hAChE et eqBuChE, appartiennent à un cluster de molécules non toxiques (Cluster 3), présentent un faible niveau de neurotoxicité et de reprotoxicité, et donc un niveau de risque égal à 0.

5 Sans vouloir être liés par une quelconque théorie, il semble que la structure des composés de formule (I) leur permet d'atteindre une structure tridimensionnelle particulière, différente de celle des composés toxiques tels que le TCP, qui leur confère un caractère non toxique.

Les composés du cluster 1 se présentent, selon l'approche de modélisation 3D des harmoniques sphériques, sous la forme d'une « hélice tripale » sur la base de deux plans  
10 perpendiculaires au niveau du centre ou du cœur de la molécule alors que les composés du cluster 3 présentent une forme plutôt déployée et aplanie s'apparentant à une forme papillon. Les molécules issues du travail de modélisation par les harmoniques sphériques sont représentées sur la figure 1. Ces composés sont donc des alternatives non neurotoxiques et non reprotoxiques au tricrésylphosphate et ses analogues tri-arylphosphates.

15 Comparativement, le composé I2, décrit dans la demande de brevet WO2010/149690, présente une inhibition réduite sur la butyrylcholinestérase, mais se révèle actif vis-à-vis de l'acétylcholinestérase. La modélisation classe ce dernier comme faisant partie du cluster 1, ce qui confirme le résultat expérimental sur l'acétylcholinestérase.

Ainsi, ces essais *in vitro* et de modélisation (3D des harmoniques sphériques ou QSAR)  
20 montrent que la Demanderesse a sélectionné, de façon non-arbitraire, parmi tous les composés existants à base de phosphore et présentant généralement une action anti-usure dans une huile, un sous-ensemble restreint de composés de formule générale (I). Ce sous-ensemble présente en outre un effet technique différent des autres composés à base de phosphore. En effet, ce sous-ensemble de composé polyphosphoré de formule (I) est au moins non neurotoxique et est  
25 apte à et/ou configurer pour réduire et/ou prévenir de la neurotoxicité d'une huile en particulier d'une huile de turbine destinée à l'aviation. De plus, ce sous-ensemble est apte à/ configurer pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique en particulier en cas d'évènement de fumée. Ce sous-ensemble, de par ses caractéristiques, permet de former une huile pour turbine, par exemple pour l'aviation qui est apte à et/ou configurée pour permettre d'augmenter le niveau de sécurité  
30 dans l'aviation et dans d'autres applications aérodérivées.

En outre, aucun indice dans l'état de la technique pouvait permettre un homme du métier à choisir spécifiquement ce sous-ensemble de composés de formule générale (I) afin de réduire/prévenir la neurotoxicité d'une huile de turbine ou pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique.

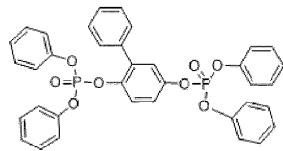
35 En effet, d'une part, les autres composés polyphosphorés et notamment les autres composés polyphosphorés utilisés en tant qu'agent anti-usure dans une huile et connus de l'art antérieur ne présentent cet effet technique nouveau (i.e. : réduire et/ou prévenir la neurotoxicité d'une huile ou pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique). Au contraire, les autres composés

anti-usures et autres composés organophosphorés connus et utilisés dans le domaine des lubrifiants et huiles aéronautiques, sont neurotoxiques (tels que les composés E, P, I1-3, L, R et M, ce dernier étant utilisé dans les fluides hydrauliques de l'aviation).

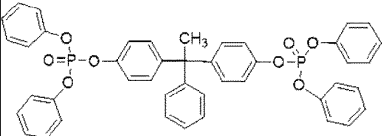
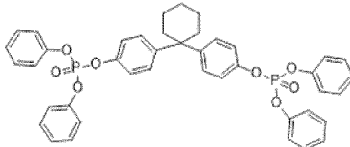
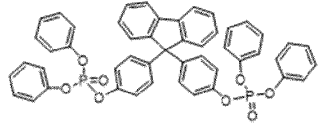
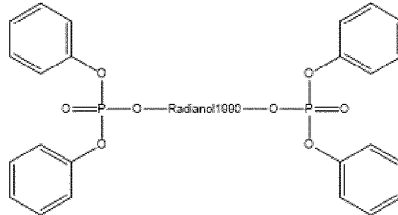
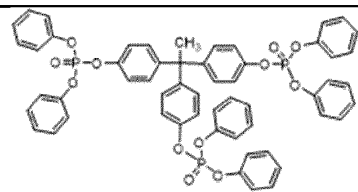
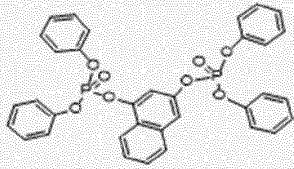
D'autre part, avant les essais réalisés par la Demanderesse, la plupart des autres composés phosphorés commerciaux et enregistrés, notamment connus en tant qu'agent anti-usure, comme par exemple les composés A, P, I1, I3, Q et R sont reconnus notamment par le site officiel de l'ECHA (Agence Européenne des produits chimiques, de l'anglais « European Chemical Agency ») comme ne présentant pas de danger grave de toxicité aiguë ou grave (caractère CMR). L'agence ECHA est une autorité compétente pour statuer sur la toxicité des produits chimiques enregistrés pour le marché européen. Elle publie des données scientifiques publiques et reconnues. Le composé I3 est notamment utilisé dans le domaine des lubrifiants en remplacement du TCP ou de ses analogues. Or, les essais de la Demanderesse via les essais in vitro  $IC_{50}$  et les essais de modélisation 3D ou QSAR montrent, au contraire, que ces composés sont fortement neurotoxiques. Par exemple, d'après le site de l'ECHA, le composé I3 ne présenterait pas de signes de toxicité vis-à-vis de la santé humaine. Or, le tableau de la fig.5 montre que ce composé I3 est un mélange de composés neurotoxiques appartenant au cluster 1 incluant le triphénylphosphate et le tri(p-tertbutylphényle)phosphate. Il en est de même pour le composé A, qui d'après le site de l'ECHA ne présenterait pas de signe de neurotoxicité, et présente pourtant un niveau de risque 4. Un homme du métier n'aurait donc pas été incité ou encouragé à sélectionner le sous-ensemble formé par les composés de formule générale (I) (notamment à partir des données de toxicité génériques connus et publiques) afin de réduire et/ou prévenir la neurotoxicité d'une huile ou pour la prophylaxie du syndrome aérotoxique.

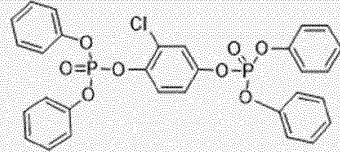
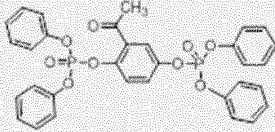
Les valeurs d'inhibitions  $IC_{50}$  sur les cholinestérases hAChE et eqBuChE ont également été testées pour d'autres composés comparatifs et des composés selon l'invention. Cette étude complémentaire confirme le très haut niveau de sécurité des composés de formule (I). Le tableau 1 ci-dessous présente les résultats expérimentaux obtenus.

[Tableau 1]

| No m                       | Composés                                     | $IC_{50}$ hAChE (mg/L) | $IC_{50}$ eqBuChE (mg/L) | Structures chimiques                                                                 |
|----------------------------|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Exemples selon l'invention |                                              |                        |                          |                                                                                      |
| 11                         | Bis(diphénylphosphate) de phenylhydroquinone | 23,1                   | 16,8                     |  |

| No<br>m | Composés                                                                | IC <sub>50</sub><br>hACh<br>E<br>(mg/L) | IC <sub>50</sub><br>eqBuCh<br>E (mg/L) | Structures chimiques |
|---------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 12      | Bis(diphénylphosphate) de<br>tert-butyl hydroquinone                    | 15                                      | 65,5                                   |                      |
| 13      | Bis(diphénylphosphate) de<br>2,5-di-tert-butyl<br>hydroquinone          | 18,6                                    | 76,3                                   |                      |
| 14      | Bis(diphénylphosphate) de<br>1,4-dihydroxynaphtalène                    | 17,1                                    | 79,3                                   |                      |
| 15      | Bis(diphénylphosphate) de<br>2,7-dihydroxynaphtalène                    | 18                                      | 56,3                                   |                      |
| 16      | Bis(diphénylphosphate) de<br>4,4'-dihydroxybenzophenone                 | 27                                      | 111                                    |                      |
| 17      | Bis(diphénylphosphate) de<br>bis(4-hydroxyphenyl)<br>sulfone            | 21,6                                    | 68,9                                   |                      |
| 18      | bis(diphénylphosphate) de<br>4, 4'-<br>(hexafluoroisopropylidene)<br>et | 27,2                                    | 113                                    |                      |

| No<br>m              | Composés                                                               | IC <sub>50</sub><br>hACh<br>E<br>(mg/L) | IC <sub>50</sub><br>eqBuCh<br>E (mg/L) | Structures chimiques                                                                 |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 19                   | Bis(diphénylphosphate) de 4,4'-( $\alpha$ -methylbenzylidène)bisphénol | 34,7                                    | 110,9                                  |    |
| 20                   | Bis(diphénylphosphate) de 1,1-Bis-(4-hydroxyphényl)cyclohexane         | 26                                      | 292,5                                  |    |
| 21                   | Bis(diphénylphosphate) de 9,9-Bis(4-hydroxyphényl)fluorène             | 24,1                                    | 86,2                                   |    |
| 22                   | Bis(diphénylphosphate) de dimer diol (C34-36)                          | 15,6                                    | 88,3                                   |  |
| 23                   | Tris(diphénylphosphate) de 1,1,1-Tris(4-hydroxyphényl)éthane           | 19,9                                    | 71,1                                   |  |
| Exemples comparatifs |                                                                        |                                         |                                        |                                                                                      |
| X                    | Bis(diphénylphosphate) de 1,3-dihydroxynaphtalène                      | 16,5                                    | 4,5                                    |  |

| No<br>m | Composés                                                    | IC <sub>50</sub><br>hACh<br>E<br>(mg/L) | IC <sub>50</sub><br>eqBuCh<br>E (mg/L) | Structures chimiques                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Y       | Bis(diphénylphosphate) de<br>2-chlorohydroquinone           | 25                                      | 0,61                                   |  |
| Z       | Bis(diphénylphosphate) de<br>3,3'-<br>Dihydroxybenzophénone | 18,4                                    | 0,07                                   |  |

Sur une nouvelle série de 16 composés possédant au moins 2 fonctions phosphates, une grande majorité d'entre eux (13/16 soit plus de 80%) présentent des niveaux d'inhibition faible IC<sub>50</sub> >15 mg/L vis à vis des deux cholinestérases. De façon inexpliquée/surprenante, les 5 composés possédant des groupes ou atomes qualifiés d'électro-attracteurs par effet inductif ou mesomère comme le chlore, les carbonyles ou les azotes internes aux cycles aromatiques montrent des niveaux de sécurité moins pertinents. Il semblerait aussi que l'espacement des fonctions phosphates importe sur les résultats d'inhibition, les fonctions positionnées en méta (ou 1,3-) sur cycle aromatique semblent conduire à une géométrie plus défavorable que celles positionnées en para (ou 1,4) ou plus éloignés (cas du dérivé 2,7-naphtalène).

#### Exemple 2 : Performances anti-usure des composés polyphosphorés utilisés selon l'invention

La performance anti-usure des huiles pour turbines utilisées selon l'invention a été mesurée en utilisant le test d'usure à 4 billes selon la norme ASTM D4172. Les résultats obtenus 15 sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

[Tableau 2]

| Composé anti-usure formulé<br>en huile turbine aviation | Usure 4 billes (en mm)        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Sans additif anti-usure                                 | 0,83                          |
| TCP                                                     | 0,46                          |
| Composé 1                                               | 0,45                          |
| Composé 2                                               | 0,45 (n=1)                    |
|                                                         | 0,42 (n=1 à 4, n moyen = 1,5) |
| Composé 3                                               | 0,57                          |
| Composé 4                                               | 0,50                          |
| Composé 5                                               | 0,47                          |

| Composé anti-usure formulé<br>en huile turbine aviation | Usure 4 billes (en mm) |
|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Composé 6                                               | 0,45                   |
| Composé 7                                               | 0,48                   |

Les résultats confirment que les composés polyphosphorés utilisés selon l'invention dans des huiles possèdent des propriétés anti-usure intéressantes et potentiellement analogues à celles du TCP, donc qu'ils sont compatibles avec une utilisation efficace dans des huiles, 5 notamment des huiles pour turbines d'avions ou aéroderivées.

Bien entendu, diverses autres modifications peuvent être apportées à l'invention dans le cadre des revendications annexées.