



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016008417-2 A2

(22) Data do Depósito: 15/04/2016

(43) Data da Publicação: 24/10/2017



(54) **Título:** PROCESSO DE CONTROLE SELETIVO DE POPULAÇÕES DE ARTRÓPODES HEMATÓFAGOS USANDO INIBIDORES DAS ENZIMAS DO METABOLISMO DA TIROSINA

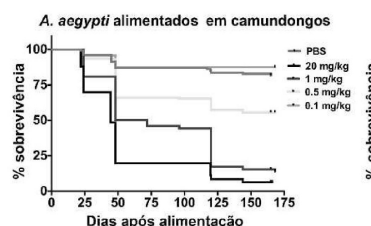
(51) **Int. Cl.:** A01N 41/10; A01N 33/20; A01P 7/00

(52) **CPC:** A01N 41/10, A01N 33/20

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

(72) **Inventor(es):** PEDRO LAGERBLAD DE OLIVEIRA; ITABAJARA DA SILVA VAZ JUNIOR; FELIPE DE ALMEIDA DIAS; HUGO DIEGO PERDOMO CONTRERAS; MARCOS STERKEL; MELINA GARCIA GUIZZO; GABRIELA ALVES SABADIN; RODRIGO DUTRA NUNES

(57) **Resumo:** RESUMO PROCESSO DE CONTROLE SELETIVO DE POPULAÇÕES DE ARTRÓPODES HEMATÓFAGOS USANDO INIBIDORES DAS ENZIMAS DO METABOLISMO DA TIROSINA A presente invenção refere-se a um processo para o controle seletivo de populações de artrópodes hematófagos, de forma a substituir ou complementar o uso de inseticidas piretróides pelo uso de inibidores das enzimas do metabolismo da tirosina, mais especificamente pelo uso de inibidores da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, especificamente aqueles da classe das piridil fenil cetonas substituídas, seus isômeros e seus sais e ou ainda uma combinação de dois ou mais destes compostos. 1/1



**PROCESSO DE CONTROLE SELETIVO DE POPULAÇÕES DE ARTRÓPODES
HEMATÓFAGOS USANDO INIBIDORES DAS ENZIMAS DO METABOLISMO DA
TIROSINA**

[001] A presente invenção refere-se ao uso de inibidores das enzimas do metabolismo da tirosina para o controle seletivo das populações de artrópodes hematófagos.

Fundamentos da Invenção

[002] Artrópodes hematófagos são vetores de muitos agentes de doenças infecciosas. Em todo o mundo, a cada ano, mais de 1 bilhão de pessoas são infectadas por doenças transmitidas por vetores artrópodes hematófagos, das quais mais de 1 milhão morrem. Considera-se assim estas doenças um problema de saúde pública.

[003] Esses vetores representam também um dos principais fatores limitantes para a produção animal, causando perdas econômicas de bilhões de dólares por ano. A restrição das populações de vetores artrópodes hematófagos é essencial para controlar doenças transmitidas pelos mesmos.

[004] Nas últimas décadas, o controle populacional desses vetores tem sido feito a partir do uso de inseticidas químicos pertencentes a três classes principais: organoclorados, organofosforados e piretróides. No entanto, o uso destes compostos tem resultado na seleção de populações resistentes, diminuindo a sua eficiência. Além disso, os compostos utilizados atingem todos os insetos indiscriminadamente, e apresentam toxicidade elevada para vertebrados, incluindo o homem, representando assim uma ameaça ao meio ambiente e a saúde. Portanto, há a necessidade da criação de novas estratégias de controle.

[005] Os inibidores das enzimas do metabolismo da

tirosina são usados como herbicidas na agricultura e, na saúde humana, para o tratamento da tirosinemia tipo I, mas até agora seu uso como inseticida não havia sido descrito.

[006] A presente invenção revela a importância particular das enzimas metabólicas da tirosina na fisiologia dos insetos hematófagos e o uso destas enzimas, tal como a Mesotriona e Nitisinona ou outros inibidores da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, para o controle específico de populações de artrópodes hematófagos.

[007] Atualmente a mesotriona é amplamente utilizada como herbicida, comercializada sob o nome Callisto® (registrada pela Syngenta para uso como herbicida). Não há registros de intoxicação em mamíferos por este composto, nem mesmo com doses extremamente altas, de até 5000 mg/kg de peso corporal.

[008] A Nitisinona (NTBC), por sua vez, é utilizada na saúde humana para o tratamento da Tirosinemia tipo I, sob o nome comercial de Orfadin® (comercializado por Swedish Orphan Biovitrum).

[009] Os inibidores de HPPD são amplamente utilizados como herbicidas, tal como no documento WO 2005/053407 que revela uma composição pesticida compreendendo inibidores do HPPD como herbicida e um inseticida, que podem ser escolhidos a partir de diversas classes. No entanto, em nenhum momento os inibidores da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase são citados por sua função inseticida, tendo apenas referências de sua função herbicida na literatura científica.

[0010] Diversos outros documentos patentários, tais como US 2007 225169 A e WO 2011/068567, mencionam o uso de inibidores da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase também como herbicidas.

[0011] Conforme visto a partir dos documentos indicados e como é de conhecimento dos técnicos no assunto, os inibidores de HPPD são amplamente utilizados na agricultura como herbicidas e na medicina para o tratamento de Tirosinemia.

[0012] Esta invenção revela o uso de inibidores da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase e de outros compostos deles derivados, ou cuja ação como inibidores de HPPD já esteja descrita, como uma forma seletiva e mais segura para controlar populações de insetos hematófagos.

Breve Descrição da Invenção

[0013] A presente invenção refere-se a uma forma sustentável, segura e de baixo custo, para a prevenção das doenças transmitidas pelos artrópodes hematófagos, como mosquitos, barbeiros e flebotomíneos. Além disso, o processo de controle seletivo de populações de artrópodes hematófagos a partir do uso dos compostos aqui revelados também pode ter a finalidade de tratamento das infestações por outros parasitas hematófagos, tais como pulgas, carrapatos e piolhos.

[0014] A presente invenção trata-se de um processo de controle seletivo de populações de artrópodes hematófagos usando inibidores das enzimas do metabolismo da tirosina, como a mesotriona e a nitisinona. Em modalidades não restritivas da invenção, o uso dos referidos inibidores pode ser: na fabricação de uma composição inseticida de uso tópico, diretamente sobre inseto hematófago; de uso oral, pelo hospedeiro endotérmico a ser picado pelo inseto; ou de uso oral direto pelo referido inseto, com em iscas.

Breve Descrição dos Desenhos

[0015] A presente invenção será, a seguir, descrita com referência às características representadas nas figuras brevemente descritas a seguir.

[0016] A figura 1 é uma representação esquemática das vias metabólicas da tirosina, apresentando sua a inibição pelo processo da presente invenção.

[0017] As Figuras de 2A a 2L apresentam uma série de gráficos contendo dados de diversas análises da sobrevivência de artrópodes hematófago e não-hematófagos após realização do processo da presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

[0018] A figura 1 é uma representação esquemática das vias metabólicas da tirosina. A partir do processo da presente invenção é obtida a inibição das enzimas do catabolismo da tirosina, afetando seletivamente a fisiologia dos artrópodes hematófagos e podendo levar à sua morte e à diminuição da viabilidade de sua prole.

[0019] Para uma fácil visualização do efeito do processo nas vias metabólicas, as setas das reações de catabolismo que são interrompidas foram marcadas com um "x" na figura. São inseridas outras legendas na figuras para facilitar a visualização das vias metabólicas da tirosina, onde PAH é a fenilalanina hidroxilase; TAT é a tirosina aminotransferase; HPPD é a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase; HgD é a homogentisato 1,2-dioxigenase; MAAI é a maleilacetoacetato isomerase; FAA é a Fumarilacetoacetase; TH é a Tirosina hidroxilase; DDC é a L-DOPA descarboxilase/L-aminoácido aromático descarboxilase; PO é a fenol oxidase; DCT é a dopacromo tautomerase; DCE é a enzima de conversão do dopacromo; TβH é a tiramina β-hidroxilase; L-DOPA é a L-3,4-

dihidroxifenilalanina; DHI é a 5,6-dihidroxi; DHICA é o ácido 5,6-dihidroxi-2-carboxílico; L-ODAP é o ácido beta N oxalil L alfa,beta diaminopropiônico.

[0020] A fim de comprovar o efeito obtido pelo processo da presente invenção na inibição das enzimas do catabolismo da tirosina na fisiologia dos artrópodes hematófagos, foi utilizada a técnica de Ácido Ribonucleico de Interferência (RNAi). A técnica foi realizada, em um dos exemplos da invenção, em *Rhodnius prolixus*, um vetor da Doença de Chagas. Observou-se que o silenciamento gênico da tirosina aminotransferase (TAT) e 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) causa a morte deste inseto após a alimentação com sangue contendo inibidores do HPPD.

[0021] Baseado nos resultados obtidos em *Rhodnius prolixus*, foram avaliados os efeitos dos inibidores da HPPD, mais especificamente de Mesotriona (nome sistemático no IUPAC 2-(4-Metilsulfonil-2 nitrobenzoil)ciclohexano-1,3-diona) e de nitisinona (nome sistemático no IUPAC 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona), em artrópodes hematófagos e não hematófagos.

[0022] Conforme visto nas figuras de 2A a 2H, que apresentam gráficos da sobrevivência dos insetos com o tempo, os dois inibidores mataram seletivamente artrópodes hematófagos, como os mosquitos, barbeiros e carrapatos, mas não afetaram significativamente a sobrevivência de insetos não hematófagos, tais como *Oncopeltus fasciatus* e *Tribolium castaneum*.

[0023] Como a maioria dos inseticidas usados atualmente atuam após absorção através da cutícula do inseto, foi feita a aplicação tópica de mesotriona dissolvida em metanol.

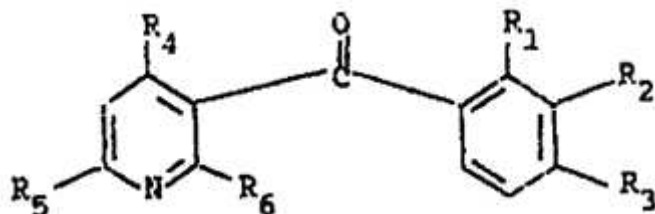
[0024] Como apresentada nas figuras 2I e 2J, esta aplicação causou a morte de *R. prolixus* adultos, demonstrando que absorção deste composto ou outros inibidores através da cutícula em concentrações ativas também é viável.

[0025] Em uma outra modalidade, apresentada nas figuras 2K e 2L, os mosquitos foram alimentados com camundongos que receberam uma dose oral de nitisinona (30 mg/kg). Estes insetos morreram após a refeição de sangue, comprovando-se também a possibilidade de uso através da ingestão de inibidores pelo animal o qual deseja-se proteger, tais como seres humanos (a nitisinona já é empregada para tratamento de tirosinemia em seres humanos) ou animais de criação.

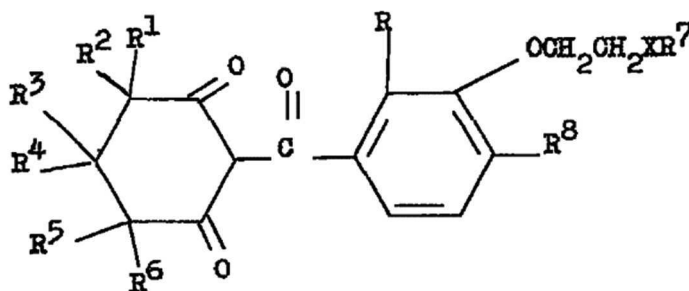
[0026] Desde que a HPPD foi identificada como um dos alvos mais promissores para o desenvolvimento de novos herbicidas, mais do que 6000 inibidores de HPPD com propriedades químicas diferentes foram desenvolvidos. Baseado nos resultados obtidos a partir das análises ora reveladas, os compostos químicos mesotriona e NTBC, separadamente ou em conjunto, assim como outros inibidores das enzimas do catabolismo da tirosina, demonstram ser poderosos inseticidas, especificamente contra insetos hematófagos como uma estratégia segura e de baixo impacto sobre o meio ambiente e a saúde humana e animal, para o controle das populações de insetos hematófagos. Além disso, o uso combinado destes compostos apresenta o potencial de reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistência por parte dos insetos hematófagos.

[0027] De uma maneira não restritiva, o processo de controle seletivo de populações de artrópodes hematófagos da presente invenção pode utilizar uma pluralidade de

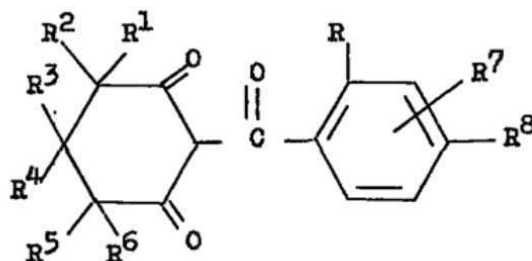
inibidores das enzimas do metabolismo da tirosina. Esses inibidores são representados abaixo por fórmulas de Markush, sendo formas equivalentes de acordo com a literatura apresentada neste relatório. Uma possível estrutura de Markush desse inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é apresentada abaixo:



[0028] Em outra modalidade não restritivas, o composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase possui a seguinte estrutura de Markush:



[0029] Em outra modalidade não restritivas, o composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase possui a seguinte estrutura de Markush:



[0030] Nas estruturas de Markush apresentadas acima o radical X pode ser o oxigênio ou enxofre. Por sua vez, o radical R é um halogênio ou dióxido de nitrogênio. Os

radicais R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 e R8 são selecionados de um grupo contendo H, OH, alquila de C1-C4, haloalquila de C1-C4, alcoxi de C1-C4, alcoxialquila de C1-C4, ciano, tiociano, N2O e RbSO_n, onde n é 0 ou 2 e Rb é uma alquila de C1-C4. Em uma modalidade, o alcoxi de C1-C4 é selecionado de um grupo compreendendo: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, isobutóxi e t-butóxi. Em uma modalidade, a haloalquila de C1-C4 inclui os oito grupos de alquila com um ou mais hidrogênios substituídos por cloro, bromo, iodo ou flúor. Alternativamente, a alquila C1-C4 alcóxi inclui os oito grupos de alquila com um ou mais hidrogênios substituídos por oxigênio. Em uma modalidade, a alquila de C1-C4 é selecionada de um grupo compreendendo: metila, etila, propila, n-propila, isopropila, butila, n-butila, sec-butila, Isobutila e t-butila.

[0031] Em uma outra modalidade da presente invenção, os radicais R3 e R4 são carbonila, e os radicais R1, R2, R5 e R6 são alquila de C1-C4.

[0032] Para um entendimento mais claro da invenção, são apresentadas abaixo modalidades e exemplos da mesma. Estes exemplos são meramente ilustrativos e não devem ser entendidos de nenhuma maneira como limitantes do escopo ou dos princípios fundamentais da invenção, sendo aqui incluídos principalmente para substanciar os fundamentos teóricos da invenção. De fato, várias modificações, além daquelas descritas nesta invenção, serão evidentes para os técnicos no assunto.

Exemplo 1 - Síntese de RNA de cadeia dupla (dsRNA)

[0033] Iniciadores específicos foram concebidos para cada gene alvo e utilizado para amplificar uma região entre

400 e 900 pb por PCR (Tabela 1). Estes iniciadores continham a sequência de ligação da polimerase de T7, necessário para a síntese de dsARN. O gene da proteína de ligação à maltose (MAL) de *Escherichia coli* (identificador gene 7.129.408) ligado num pBlueScript KS + (Stratagene) foi amplificado utilizando o promotor T7 e foi utilizado para a sínteses de dsRNA utilizando o kit de MEGAscript RNAi (Ambion) de acordo com as instruções do fabricante. As concentrações de dsARN foram determinadas espectrofotometricamente a 260 nm num espectrofotómetro v.3.7 Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific) e visualizada em gel de agarose (1,5% p/v) para conferir o tamanho, pureza e integridade do dsRNA.

Tabela 1. Iniciadores específicos para cada gene alvo

Gene Alvo	ID do Vetor Base	Sequência de oligonucleotídeo o senso (forward)	Sequência de oligonucleotídeo antissenso (reverse)
PAH	RPRC007672 - RPRC003270	TAATACGACTCACTA TAGGGAGAACGGATG CCGCATATAGAGC	TAATACGACTCACTATAGGGAG AGGCGTATAGAGTGGCTTGCT
TAT	RPRC000370	TAATACGACTCACTA TAGGGAGAACTTGC AGCCAAATCCTGA	TAATACGACTCACTATAGGGAG AACCCATTCTCCATCCAGGA
HPPD	RPRC003878	TAATACGACTCACTA TAGGGAGAAGTGCAG CCAAATGGTACGA	TAATACGACTCACTATAGGGAG AAGAACAGAGTGGGTCCGGTCT
HgD	RPRC007572	TAATACGACTCACTA TAGGGAGACGTTTCC GTAGAAGGACCAT	TAATACGACTCACTATAGGGAG ACTCCAGGTGCAAACCCATCT
MAAI	RPRC014626	TAATACGACTCACTA TAGGGAGAGCTGCCT TATTCCACAAGTC	TAATACGACTCACTATAGGGAG ACTTGGAATGTAAGAATGTAGT
FAH	RPRC003915	TAATACGACTCACTA TAGGGAGAAGGGGCA AGTGTTCCCTCAGT	TAATACGACTCACTATAGGGAG AGCACCCCTCCAACGGTGTGAT
TH	RPRC007034	TAATACGACTCACTA TAGGGAGATGGGAAG CCGTCTACAACAC	TAATACGACTCACTATAGGGAG ACGCCCAACGAAGCTAGTCCA
PO-1	RPRC012380 e RPRC008282	TAATACGACTCACTA TAGGGAGATGGCACT GGCATTGTTGGTGTGA	TAATACGACTCACTATAGGGAG AGCGTAAACAGGTCCACGAGG

[0034] Para preparação dos exemplos descritos adiante, insetos retirados de uma colônia de *Rhodnius prolixus* mantida a 28° C e 80-90% de umidade relativa sob foto período de 12 h de luz por 12 h de escuro foram alimentados com sangue de coelho em intervalos de 3 semanas. Os insetos da espécie *Rhodnius prolixus* citadas nos exemplos a seguir são adultos fêmeas que foram alimentados uma vez durante a fase adulta.

Exemplo 2 - RNAi para determinar os fenótipos da perda de função dos genes alvos

[0035] *Rhodnius prolixus* fêmeas e ninfas de quarto instar foram injetadas com 2,5 µg de dsARN do gene alvo dissolvido em 1 µl de água. Insetos de controle foram injetados com quantidades semelhantes de MALdsRNA (RNA de dupla fita para proteína de ligação de maltose). Os insetos foram alimentados sete dias após a injeção de dsRNA, que foi considerado dia 0 pós a refeição de sangue (doravante denominado pelo acrônimo inglês PBM, para post-bloodmeal). Neste dia, a eficiência do silenciamento dos genes foi avaliada por RT-PCR quantitativo. Observou-se que o silenciamento gênico da tirosina aminotransferase (TAT) e 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD) causa a morte deste inseto após a alimentação com sangue contendo inibidores da HPPD.

Exemplo 3 - Administração da Mesotriona em animais

[0036] Mesotriona (PESTANAL®-Sigma-Aldrich) foi solubilizada em água e o PH da solução foi ajustado para 7 com o auxílio de NaOH 1M. *R. prolixus*, carrapatos (*R. microplus*), *Oncopeltus fasciatus* e *Tenebrio molitor* adultos foram injetados no tórax com 1 µl de Mesotriona em concentrações de 2mg/ml, 0,5 mg/ml e 0,1 mg/ml. Os resultados do processo descrito nesse exemplo estão representados nas

figuras 2A, 2B, 2D, 2G e 2H.

[0037] A solução foi injetada em *R. prolixus* no dia 1, antes da refeição de sangue, ou no dia 2 PBM. O mesmo fenótipo foi observado em ambos os casos, independentemente do dia da injeção. Insetos controle foram injetados com 1 µL de água.

[0038] Alternativamente, 6 µL de mesotriona dissolvidos em metanol (5 mg/mL) foram aplicados topicamente na cutícula abdominal de fêmea adulta de *Rhodnius prolixus*. Controles receberam 6 µL de metanol.

[0039] 1 µL de mesotriona dissolvidos em metanol (1 e 3 mg/mL) foram aplicados topicamente na cutícula abdominal de ninfas de *Rhodnius prolixus*. Os insetos controle receberam 1 µL de metanol. Os resultados do processo descrito nesse exemplo estão representados nas figuras 2I e 2J.

Exemplo 4 - Ninfas de primeiro estágio *R. prolixus* e *Aedes aegypti*

[0040] Soluções de mesotriona foram preparadas conforme descrito no exemplo 3. A solução da mesotriona foi mistura com sangue de coelho em uma relação de 1/5 para concentrações finais de 0,4 mg/ml, 0,1 mg/ml e 0,02 mg/ml. Ninfas de primeiro estágio de *R. prolixus* e *A. aegypti* fêmeas foram alimentadas artificialmente com essas misturas. Insetos controle foram alimentados com sangue diluído em uma relação de 4/5 com água. Além disso, as fêmeas de *A. aegypti* foram alimentadas com uma solução de açúcar contendo mesotriona 2mg/ml e 20 mg/ml. Insetos controle foram alimentados com uma solução compreendendo somente açúcar. Os resultados do processo descrito nesse exemplo estão representados nas figuras 2F.

Exemplo 5 - Administração de Nitisinona

[0041] Nitisinona (PESTANAL® padrão analítico; Sigma-Aldrich) foi solubilizada em PBS estéril de pH igual a 7,4. Camundongos suíços que tinham recebido previamente uma dose oral de NTBC (30, 20, 10, 1 ou 0,5 mg/kg) foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de 50 µl de Ketamina a 10% e Xilazina a 2% em PBS. *A. aegypti* foram alimentados com estes camundongos uma hora após a administração NTBC. Os camundongos controle receberam um volume igual de PBS. Alguns dos resultados do processo descrito nesse exemplo estão representados na figura 2K.

[0042] Conforme visto a partir dos dados revelados acima, inibidores da HPPD, independente da via de administração, tópica, diretamente sobre insetos hematófagos, ou oral, ingerido por presas de insetos hematófagos, possuem atividade inseticida, uma vez que reduziram significativamente as populações de insetos hematófagos após as referidas administrações.

[0043] Os compostos inibidores da HPPD mencionados nesta invenção também podem ser utilizados na fabricação de uma composição inseticida de uso tópico, diretamente sobre o inseto hematófago, ou de uso oral, pelo hospedeiro endotérmico a ser picado pelo referido inseto.

[0044] Muito embora modalidades particulares da presente invenção tenham sido mostradas e descritas, várias combinações, mudanças e modificações podem ser feitas na presente invenção para satisfazer necessidades específicas sem se afastar da invenção nos seus aspectos mais amplos. Além disso, enquanto uma característica particular da invenção pode ter sido divulgada com respeito a apenas uma das várias formas de realização, tal característica pode ser

combinada com uma ou mais outras características das outras modalidades, na medida em que pode ser desejado e vantajoso para qualquer aplicação particular.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de controle seletivo de populações de artrópodes hematófagos usando inibidores das enzimas do metabolismo da tirosina **caracterizado** por administrar um composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase no artrópode hematófago.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é selecionado de um grupo compreendendo mesotriona, nitisinona, ou outra piridil fenil cetona substituída, seus isômeros e seus sais e ou ainda uma combinação de dois ou mais destes compostos.

3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que a administração do composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase no artrópode hematófagos é tópica.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que é administrado de 1 a 6 μL de mesotriona dissolvidos em metanol, na concentração de 1 a 5 mg/mL.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que a administração do composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase no artrópode hematófagos é via oral, como por exemplo em forma de isca, em armadilhas ou sistemas de alimentação artificiais.

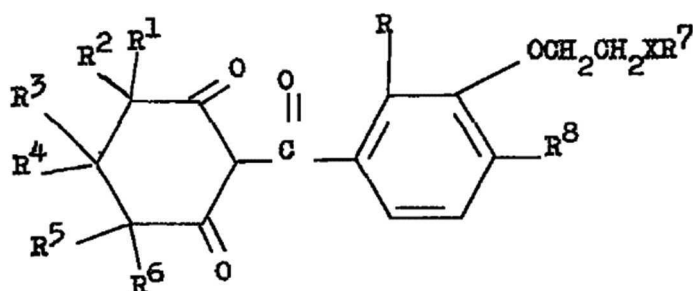
6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é uma mistura de mesotriona e sangue de hospedeiro vertebrado em concentrações na faixa

de 0,02 a 0,4 mg/mL.

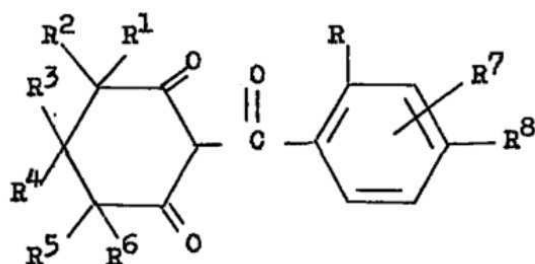
7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que a administração do composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é feita via oral em um hospedeiro vertebrado do qual o referido artrópode hematófago se alimenta do sangue.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que hospedeiro vertebrado recebe uma dose oral de nitisinona na proporção entre 0,5 e 30 mg de nitisinona por kg de peso corporal do hospedeiro.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é selecionado de um grupo compreendendo a seguinte estrutura:

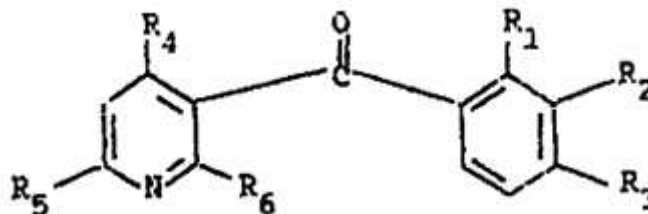


10. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é selecionado de um grupo compreendendo a seguinte estrutura:



11. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o composto inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase é selecionado de um grupo compreendendo a seguinte estrutura:



12. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o radical X é o oxigênio ou enxofre.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o radical R é um halogênio ou dióxido de nitrogênio.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 9, 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de que os radicais R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 e R8 são selecionados de um grupo contendo H, OH, alquila de C1-C4, haloalquila de C1-C4, alcoxi de C1-C4, alcoxialquila de C1-C4, ciano, tiociano, N₂O e RbSO_n, onde n é 0 ou 2 e Rb é uma alquila de C1-C4.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, **caracterizado** pelo fato de que os radicais R3 e R4 são carbonila, e os radicais R1, R2, R5 e R6 são alquila de C1-C4.

16. Processo, de acordo com as reivindicações 12, 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que o alcoxi de C1-C4 é selecionado de um grupo compreendendo: metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, isobutóxi e t-butóxi.

17. Processo, de acordo com a reivindicações 14, 15 ou 16, **caracterizado** pelo fato de que a haloalquila de C1-C4

inclui os oito grupos de alquila com um ou mais hidrogênios substituídos por cloro, bromo, iodo ou flúor.

18. Processo, de acordo com as reivindicações 14, 15 ou 16, **caracterizado** pelo fato de que a alquila C1-C4 alcóxi inclui os oito grupos de alquila com um ou mais hidrogênios substituídos por oxigênio.

19. Processo, de acordo com as reivindicações 14, 15 ou 16, **caracterizado** pelo fato de que a alquila de C1-C4 é selecionada de um grupo compreendendo: metila, etila, propila, n-propila, isopropila, butila, n-butila, sec-butila, Isobutila e t-butila.

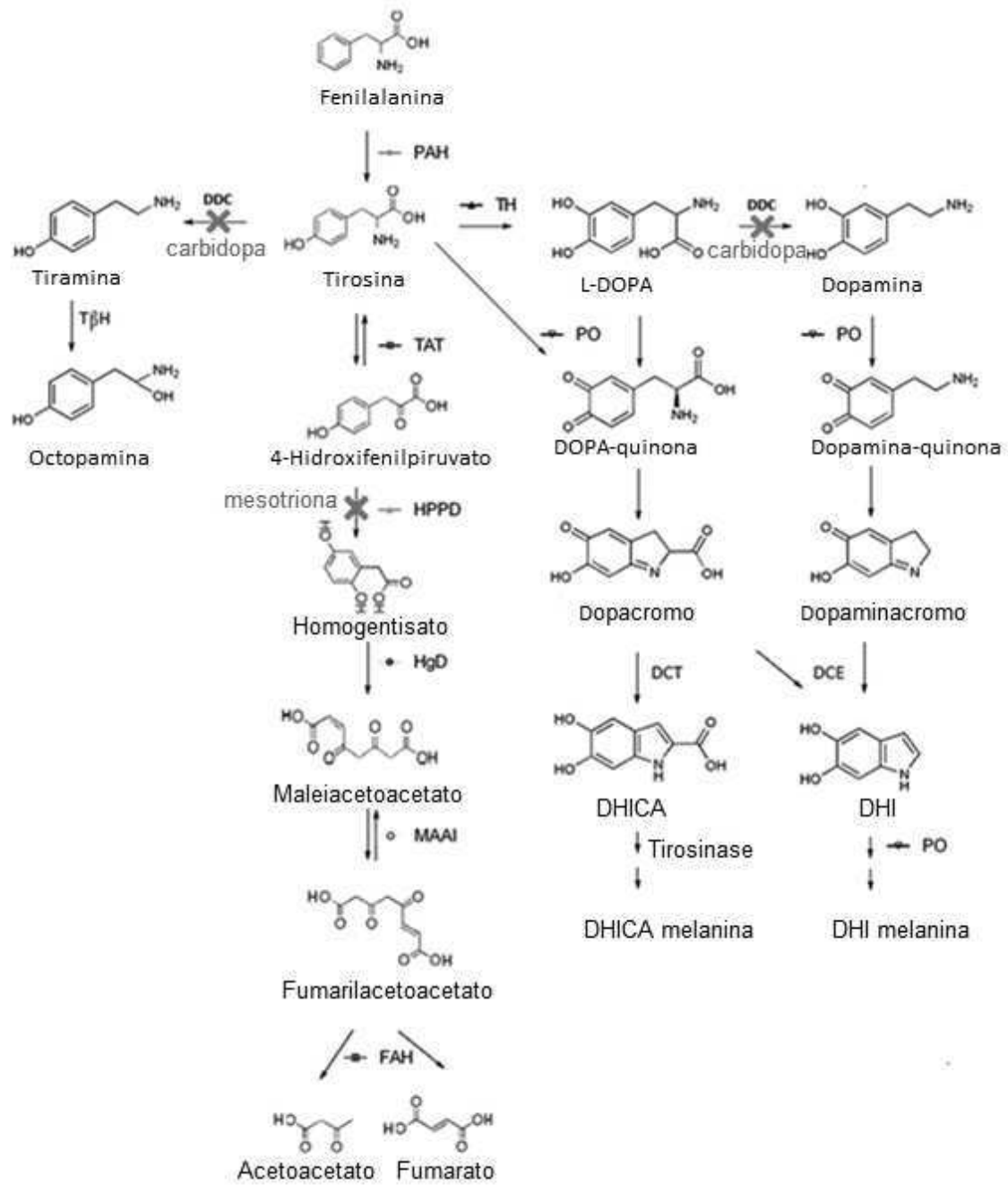


Fig. 1

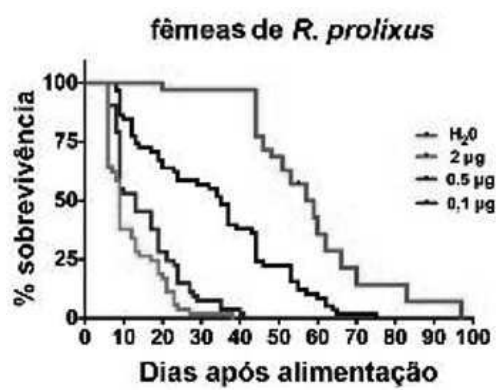


Fig. 2A

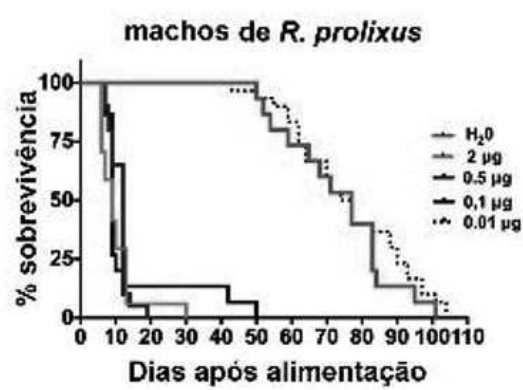


Fig. 2B

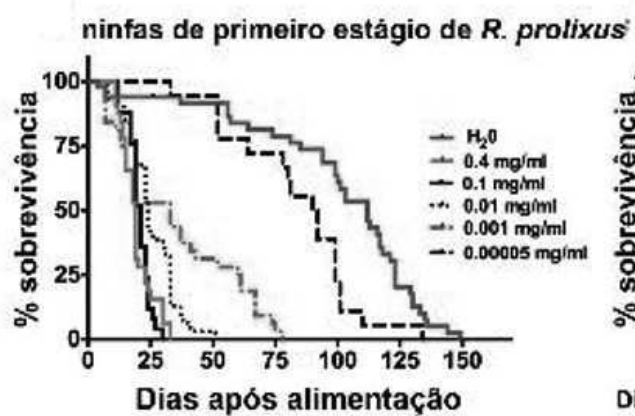


Fig. 2C

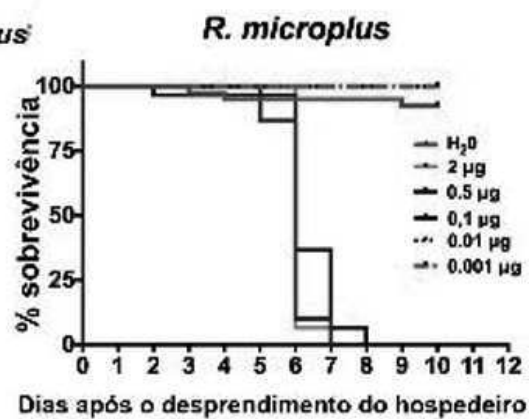


Fig. 2D

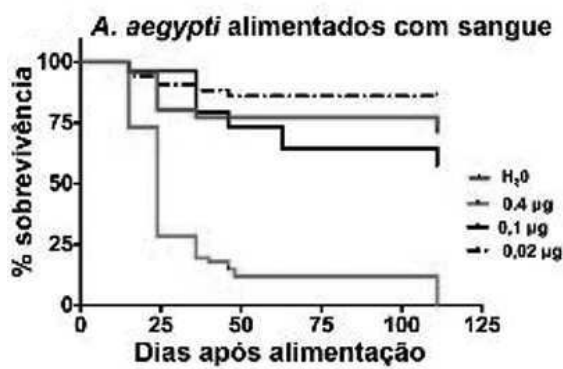


Fig. 2E

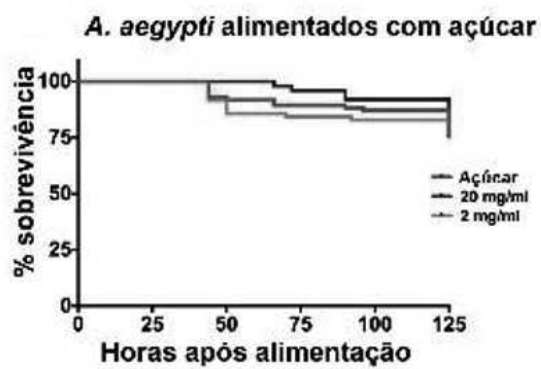


Fig. 2F



Fig. 2G

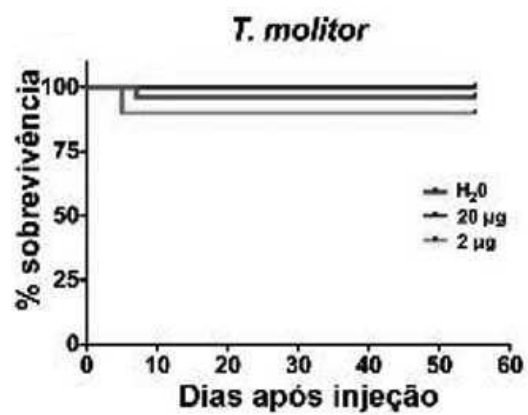


Fig. 2H

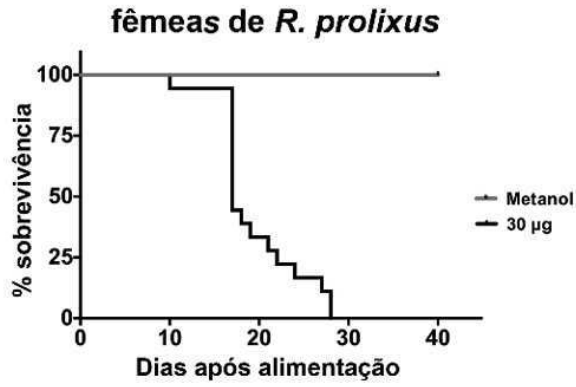


Fig. 2I

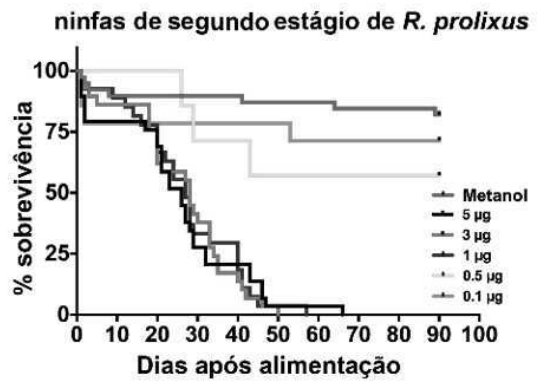


Fig. 2J

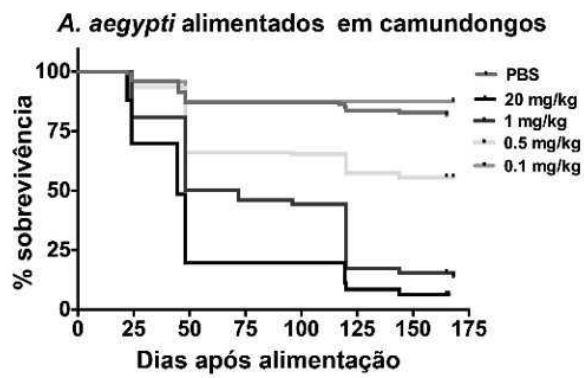


Fig. 2K

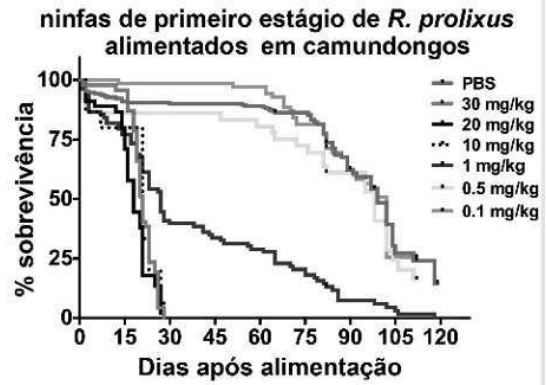


Fig. 2L

RESUMO

**PROCESSO DE CONTROLE SELETIVO DE POPULAÇÕES DE ARTRÓPODES
HEMATÓFAGOS USANDO INIBIDORES DAS ENZIMAS DO METABOLISMO DA
TIROSINA**

A presente invenção refere-se a um processo para o controle seletivo de populações de artrópodes hematófagos, de forma a substituir ou complementar o uso de inseticidas piretróides pelo uso de inibidores das enzimas do metabolismo da tirosina, mais especificamente pelo uso de inibidores da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase, especificamente aqueles da classe das piridil fenil cetonas substituídas, seus isômeros e seus sais e ou ainda uma combinação de dois ou mais destes compostos.