INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

22/09/2016 870160053215 09:32

00.000.2.2.16.0406524.3

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2016 021753 9

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO
Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica
CPF/CNPJ: 48031918000124
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa
Endereço: Rua Quirino de Andrade, 215
Cidade: São Paulo
Estado: SP
CEP: 01049-010
País: Brasil
Telefone: 11 56270217
Fax: 11 56270103
Email: auin@unesp.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): MÉTODO DE OBTENÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS, BENZENOSSULFONAMIDAS E SEU USO

Resumo: A presente invenção faz referência a um novo método de obtenção de benzenossulfonamidas capazes de bloquear canais de potássio através de voltagem Kv3.1, bem como as ditas benzenossulfonamidas obtidas e o uso das mesmas, o qual permite o retardamento da repolarização das membranas, reduzindo a excitabilidade celular e permitindo a atuação no tratamento antitumoral.

Figura a publicar: 5

Dados do Procurador

Procurador:

Nome ou Razão Social: Fabíola de Moraes Spiandorello

Numero OAB: 244141SP

Numero API:

CPF/CNPJ: 13521027813

Endereço: Rua Faustina Barbosa Stackfleth, 149, Parque Centenário

Cidade: Jundiaí

Estado: SP

CEP: 13214-773

Telefone: (11) 992340347

Fax:

Email: spianfm@terra.com.br

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 4

Nome: EDUARDO RENÉ PÉREZ GONZÁLEZ
CPF: 21623042879
Nacionalidade: Cubana
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: R. Roberto Simonsen, nº 305, Vila Santa Helena
Cidade: Presidente Prudente
Estado: SP
CEP: 19060-900
País: BRASIL
Telefone: (11) 339 37904
Fax:
Email: auin@unesp.br

Inventor 2 de 4

Nome: CARLOS ALBERTO ZANUTTO BASSETTO JUNIOR
CPF: 35513457830
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Estudante de Pós Graduação
Endereço: R. Roberto Simonsen, nº 305, Vila Santa Helena
Cidade: Presidente Prudente
Estado: SP
CEP: 19060-900
País: BRASIL
Telefone: (11) 339 37904
Fax:
Email: auin@unesp.br

Inventor 3 de 4

Nome: CARINA COUTO MARTINS

CPF: 38494149814

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Pós Graduação

Endereço: R. Roberto Simonsen, nº 305, Vila Santa Helena

Cidade: Presidente Prudente

Estado: SP

CEP: 19060-900

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Inventor 4 de 4

Nome: WAMBERTO ANTONIO VARANDA

CPF: 67699634853

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. Bandeirantes, nº 3900, Monte Alegre

Cidade: Ribeirão Preto

Estado: SP

CEP: 14049-900

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37904

Fax:

Email: auin@unesp.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	16AUIN035 - BLOQUEADOR Kv3-1 - GRU.pdf
Procuração	PROCURACAO UNESP LEOPOLDO-FABIOLA 2016.pdf
Portaria	DOESP_Nomeacao_Durigan_Marilza.pdf
Relatório Descritivo	16AUIN035 - BLOQUEADOR Kv3-1 - RELATORIO DESCRITIVO.pdf
Reivindicação	16AUIN035 - BLOQUEADOR Kv3-1 - REIVINDICACOES.pdf
Desenho	16AUIN035 - BLOQUEADOR Kv3-1 - DESENHOS.pdf
Resumo	16AUIN035 - BLOQUEADOR Kv3-1 - RESUMO.pdf
Documento de Cessão	16AUIN035 - BLOQUEADOR Kv3-1 - TERMO CESSAO ASSINADO.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

☑ Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

☑ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

FUNDACAO PARA O DESENVOLVIMENTO DA UNESP **Agência:** 0239 **Conta Corrente:** 43-002320-8

DETALHE DO COMPROMISSO

Convênio:	0033-0239-004900019792	**Conta de Débito:**	0239-000130027340
Tipo do Documento:	CNPJ	**CPF/CNPJ do Fornecedor:**	
Nome do Fornecedor:	000009853INPI - INST. NACIONAL		
No. compromisso banco:	1022832000100010	**No. compromisso cliente:**	406524/DS1 1011
Tipo de Pagamento:	BLQ Outros		
Código de Barras:	00199536371000002216904065243216900000000007000		
Valor Nominal:	70,00		
Desc./Abat.:	0,00	**Juros:**	0,00
Data de Vencimento:	13/06/2016		
Data de Pagamento:	13/06/2016		
Situação:	Efetivado	**No. Protocolo:**	PGTFORNB13062016900112791
No. Lista de Débito:			
Autenticação:			

Valor a Pagar: **70,00**

Tipo de Serviço:	Pagamento Fornecedor
Complemento do Tipo de Serviço:	
Emitir Aviso:	Não emitir

Central de Atendimento Santander Empresarial
4004-2125 (Regiões Metropolitanas)
0800 726 2125 (Demais Localidades)

SAC 0800 762 7777
Ouvidoria 0800 726 0322

retornar imprimir

001-9 **RECIBO DO SACADO**

Local de Pagamento
Pagável em qualquer Banco

Vencimento
Contra-apresentação

Cedente
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Agência/Código Cedente
2234-9/333.028-1

Data do Documento	*Nº documento*	*Espécie doc*	*Aceite*	*Data Proces.*
25/05/2016	1604065243	RC	N	25/05/2016

Uso Banco	*Carteira*	*Espécie*	*Quantidade*	*Valor*
	18/027	R$		

Nosso Número
00.000.2.2.16.0406524.3

(=)Valor Documento
R$ 70,00

Número: *NN Complementar:* *Peticionamento: Eletrônico*

Natureza: 10 - Patente de

Cod *Serviço* *Petição Vinculada RPI* *Valor*

200 - Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT - - *R$ 70,00*

(-)Desconto/Abatimento

(-) Outras deduções

(+)Mora/Multa

(+)Outros Acréscimos

OAB: 235031SP *Procurador: Leopoldo Campos Zuaneti*

(=)Valor Cobrado
R$ 70,00

Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança

Sacado
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO
Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010
Sacador/Avalista

Corte na linha pontilhada

Autenticação mecânica - Controle Cedente

001-9 **00199.53637 10000.022169 04065.243216 9 00000000007000**

Local de Pagamento
Pagável em qualquer Banco

Vencimento
Contra-apresentação

Cedente
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Agência/Código Cedente
2234-9/333.028-1

Data do Documento	*Nº documento*	*Espécie doc*	*Aceite*	*Data Proces.*
25/05/2016	1604065243	RC	N	25/05/2016

Uso Banco	*Carteira*	*Espécie*	*Quantidade*	*Valor*
	18/027	R$		

Nosso Número
00.000.2.2.16.0406524.3

(=)Valor Documento
R$ 70,00

Instruções:
1. Valores expressos em reais.
2. Pagamento em cheque, anotar no verso o 'Nosso Número'.
3. Pagamento via SIAFI(OB-FATURA): Identificar na 'ob' o 'Nosso Número'.
4. Vencimento contra apresentação.

(-)Desconto/Abatimento

(-) Outras deduções

(+)Mora/Multa

(+)Outros Acréscimos

OAB: 235031SP *Procurador: Leopoldo Campos Zuaneti*

(=)Valor Cobrado
R$ 70,00

Governo Federal - Guia de Recolhimento da União. GRU - Cobrança

Sacado
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO
Rua Quirino de Andrade, 215, São Paulo, BR/SP, 01049-010
Sacador/Avalista

Autenticação mecânica - Ficha de Compensação

Corte na linha pontilhada

- GRU ÚNICA: a GRU apresentada ao INPI, como comprovante da retribuição, deve ser única. Não utilize cópias desta GRU para outro pagamento.- PAGAMENTO: o pagamento da GRU deve ser providenciado no PRAZO ADMINISTRATIVO, regulamentado em lei ou Ato Normativo próprio.

PROCURAÇÃO

Por este instrumento, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30/01/1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, nº 215, Centro, CEP 01049-010, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ do MF sob o nº 48.031.918/0001-24, doravante designada simplesmente **UNESP**, neste ato representada por seu Magnífico Reitor, de acordo com o Art. 34 de seu Estatuto, Prof. Dr. **JÚLIO CEZAR DURIGAN**, brasileiro, casado, professor universitário, portador do RG nº 5.872.573-3 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 833.745.238-20, ou quem legalmente o substitua, nomeia e constitui seus procuradores, **1) LEOPOLDO CAMPOS ZUANETI**, brasileiro, advogado, devidamente inscrito na Ordem dos Advogados do Brasil Secção de São Paulo sob o número 235.031; e **2) FABÍOLA DE MORAES SPIANDORELLO**, brasileira, advogada, devidamente inscrita na Ordem dos Advogados do Brasil Secção de São Paulo, Subseção de Jundiaí sob o número 244.141, ambos lotados junto à Agência UNESP de Inovação, outorgando-lhes poderes para representá-la perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, cultivares, direitos de autor, de programas de computador e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições, autorizações para cópia, termos de cessão de direitos, acordos de gestão e compartilhamento de propriedade intelectual, documentos diversos relacionados ao processo administrativo de proteção de direitos de propriedade industrial, incluindo, mas não se limitando, aos documentos já utilizados pelo INPI, bem como àqueles que vierem a ser adotados e utilizados para instrução processual de patentes, modelos de utilidades, marcas, desenhos industriais e programas de computador, pagar taxas, retribuições, impostos, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, efetuar pagamentos e receber restituições, dando as respectivas quitações, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, averbar contratos de licença e transferências de tecnologia, elaborar notificações extrajudiciais, requerer prorrogação dos prazos de proteção, fazer declarações, opor, protestar, impugnar, recorrer, pedir reconsideração, manifestar-se sobre oposições e recursos, obter vista de processos, cumprir exigências, apresentar defesas escritas ou orais, desistir, replicar, transigir, receber, juntar e retirar documentos, requerer caducidade e contestar pedido de caducidade, requerer e contestar nulidade administrativa e licença compulsória, preencher qualquer tipo de formalidade, requerer anotação e averbação de cessão, alterações de nome e de sede, proceder à publicação de editais de chamamento para instruir, elaborar, firmar e acompanhar contratos de transferência de tecnologia e/ou licenciamento com exclusividade ou não, e praticar para o fim mencionado todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil em benefício da Outorgante.

Este instrumento é válido até 31 de janeiro de 2017.

São Paulo, 7 de janeiro de 2016.

Julio Cezar Durigan
Reitor

9.º TABELIÃO DE NOTAS

Rua Marconi, 124 • 1º ao 6º andar • CEP 01047-000 • São Paulo - SP
Telefone: (11) 3258-2611 - Fax: (11) 2174-6858
www.nonocartorio.com.br

Reconheço a 1 firma sem valor econômico por semelhança de JULIO CEZAR DURIGAN, do que dou fé.

Em test° da verdade. GUSTAVO FONTANA ANDOLPHO -
São Paulo/Capital, 7 de janeiro de 2016. Valor recebido R$ 4,80
Válido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba

TABELIÃO DE NOTAS
Rua Marconi, 124 - SP

COLÉGIO NOTARIAL DO BRASIL
113787
FIRMA 1
1020AA573558

Diário Oficial

Estado de São Paulo

Geraldo Alckmin - Governador

PODER Executivo

SEÇÃO I

Palácio dos Bandeirantes Av. Morumbi 4.500 Morumbi São Paulo CEP 05650-000 Tel. 2193-8000

Volume 122 • Número 198 • São Paulo, sexta-feira, 19 de outubro de 2012 www.imprensaoficial.com.br

imprensaoficial

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO

Decretos

DECRETO Nº 58.467, DE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Dispõe sobre abertura de crédito suplementar ao Orçamento Fiscal na Secretaria de Gestão Pública, visando ao atendimento de Despesas Correntes

GERALDO ALCKMIN, Governador do Estado de São Paulo, no uso de suas atribuições legais, considerando o disposto no Artigo 8º da Lei nº 14.675, de 28 de dezembro de 2011,

Decreta:

Artigo 1º - Fica aberto um crédito de R$ 4.167.344,00 (Quatro milhões, cento e sessenta e sete mil, trezentos e quarenta e quatro reais), suplementar ao orçamento da Secretaria de Gestão Pública, observando-se as classificações institucional, Econômica, Funcional e Programática, conforme a Tabela 1, anexa.

Artigo 2º - O crédito aberto pelo artigo anterior será coberto com recursos a que alude o inciso III, do § 1º, do artigo 43, da Lei Federal nº 4.320, de 17 de março de 1964, combinado com o Artigo 8º, § 2º, item 1, da Lei nº 14.675, de 28 de dezembro de 2011, e de conformidade com a legislação discriminada na Tabela 3, anexa.

Artigo 3º - Este decreto entra em vigor na data de sua publicação, retroagindo seus efeitos à 26 de maio de 2012.

Palácio dos Bandeirantes, 18 de outubro de 2012

GERALDO ALCKMIN

Andrea Sandro Calabi

Secretário da Fazenda

Julio Francisco Semeghini Neto

Secretário de Planejamento e Desenvolvimento Regional

Sidney Estanislau Beraldo

Secretário-Chefe da Casa Civil

Publicado na Casa Civil, aos 18 de outubro de 2012.

TABELA 1	SUPLEMENTAÇÃO			VALORES EM REAIS
ORGÃO/UO/ELEMENTO/FUNCIONAL/PROGRAMÁTICA		FR	GD	VALOR
44000	SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA			
44001	SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA			
3 3 90 39	OUTROS SERV. DE TERCEIROS - PJURÍDICA	1		700.000,00
4 4 90 52	EQUIPAMENTOS E MATERIAL PERMANENTE	1		3.467.344,00
	TOTAL	1		4.167.344,00
FUNCIONAL-PROGRAMÁTICA				
04.122.4401.5948	APOIO TÉCNICO-ADMINISTRATIVO			700.000,00
		1	3	700.000,00
04.126.4410.5636	GERENCIAMENTO DO ACESSA SÃO PAULO			3.467.344,00
		1	4	3.467.344,00
	TOTAL			4.167.344,00

	REDUÇÃO			VALORES EM REAIS
ORGÃO/UO/ELEMENTO/FUNCIONAL/PROGRAMÁTICA		FR	GD	VALOR
44000	SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA			
44001	SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA			
3 3 90 39	OUTROS SERV. DE TERCEIROS - PJURÍDICA	1		700.000,00
4 4 90 39	OUTROS SERVIÇOS DE TERCEIROS - PESSOA JURÍDI	1		3.467.344,00
	TOTAL	1		4.167.344,00
FUNCIONAL-PROGRAMÁTICA				
04.126.4410.5636	GERENCIAMENTO DO ACESSA SÃO PAULO			700.000,00
		1	3	700.000,00
04.665.4412.5883	MODERNIZAÇÃO ESTRUTURAS PROC. ORGANIZA			3.467.344,00
		1	4	3.467.344,00
	TOTAL			4.167.344,00

TABELA 3	MARGEM ORÇAMENTÁRIA				VALORES EM REAIS
	RECURSOS DO	RECURSOS			
	TESOURO	EPRÓPRIOS			
ESPECIFICAÇÃO	VALOR TOTAL		VINCULADOS		
LEI	ART	PAR	INC	ITEM	
14675	8º	1º		2	4.167.344,00	4.167.344,00	0,00
TOTAL GERAL					4.167.344,00	4.167.344,00	0,00

DECRETO Nº 58.468, DE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Declara de utilidade pública, para fins de desapropriação, pela CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A., imóveis necessários às obras de implantação de dispositivo (tipo 4), no km 591+970m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, no trecho que especifica e dá providências correlatas

GERALDO ALCKMIN, Governador do Estado de São Paulo, no uso de suas atribuições legais e nos termos dos artigos 2º e 6º do Decreto-Lei federal nº 3.365, de 21 de junho de 1941, alterado pela Lei federal nº 2.786, de 21 de maio de 1956, e do disposto no Decreto estadual nº 53.311, de 8 de agosto de 2008,

Decreta:

Artigo 1º - Ficam declarados de utilidade pública, para fins de desapropriação pela CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A., empresa concessionária de serviço público, por via amigável ou judicial, imóveis descritos na planta cadastral de código nº DE-SPD591270-591.592-616-D03/001 e memoriais descritivos constantes do processo ARTESP-13.157/12-SLT, necessários às obras de implantação de dispositivo (tipo 4), no km 591+970m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, com área total de 64.453,15m² (sessenta e quatro mil, quatrocentos e cinquenta e três metros quadrados e quinze decímetros quadrados), dentro dos perímetros a seguir descritos, imóveis estes que constam pertencer aos proprietários, a saber:

I - área 1 - a área a ser desapropriada, conforme planta nº DE-SPD591270-591.592-616-D03/001, situa-se no km 591+883m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, que consta pertencer à Yvonne Neves Baptista Cardoso e/ou outros, com linha de divisa partindo do ponto denominado 1 de coordenadas N=7565274,487625 e E=437305,855295, sendo constituída pelos segmentos a seguir relacionados: segmento 1-2 - em linha reta com azimute 275°52'58", distância de 268,82m; segmento 2-3 - em linha reta com azimute 300°29'39", distância de 18,09m; segmento 3-4 - em linha reta com azimute 30°40'5", distância de 13,62m; segmento 4-5 - em linha reta com azimute 31°3'28", distância de 19,17m; segmento 5-6 - em linha reta com azimute 31°12'10", distância de 17,4m; segmento 6-7 - em linha reta com azimute 31°1'11", distância de 35,18m; segmento 7-8 - em linha reta com azimute 30°54'41", distância de 12,62m; segmento 8-9 - em linha reta com azimute 28°46'50", distância de 13,60m; segmento 9-10 - em linha reta com azimute 120°46'44", distância de 9,21m; segmento 10-11 - em linha reta com azimute 120°20'21", distância de 20,49m; segmento 11-12 - em linha reta com azimute 120°35'50", distância de 19,13m; segmento 12-13 - em linha reta com azimute 120°15'33", distância de 18,79m; segmento 13-14 - em linha reta com azimute 120°34'47", distância de 19,46m; segmento 14-15 - em linha reta com azimute 120°23'34", distância de 12,17m; segmento 15-16 - em linha reta com azimute 119°54'39", distância de 19,04m; segmento 16-17 - em linha reta com azimute 120°28'34", distância de 20,64m; segmento 17-18 - em linha reta com azimute 119°57'38", distância de 17,38m; segmento 18-19 - em linha reta com azimute 120°37'26", distância de 10,82m; segmento 19-20 - em linha reta com azimute 120°18'20", distância de 21,19m; segmento 20-21 - em linha reta com azimute 120°51'57", distância de 19,91m; segmento 21-22 - em linha reta com azimute 119°54'3", distância de 19,38m; segmento 22-23 - em linha reta com azimute 121°3'50", distância de 20,63m; segmento 23-1 - em linha reta com azimute 120°14'27", distância de 13,80m, perfazendo uma área de 15.613,10m² (quinze mil, seiscentos e treze metros quadrados e dez decímetros quadrados);

II - área 2 - a área a ser desapropriada, conforme planta nº DE-SPD591270-591.592-616-D03/001, situa-se no km 592+000m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, que consta pertencer a Ângelo Munhoz Benko e/ou outros, com linha de divisa partindo do ponto denominado 1 de coordenadas N=7565316,627529 e E=437013,680698, sendo constituída pelos segmentos a seguir relacionados: segmento 1-2 - em linha reta com azimute 300°29'39", distância de 16,96m; segmento 2-3 - em linha reta com azimute 325°11'31", distância de 271,93m; segmento 3-4 - em linha reta com azimute 120°26'44", distância de 10,90m; segmento 4-5 - em linha reta com azimute 120°33'55", distância de 19,21m; segmento 5-6 - em linha reta com azimute 120°34'30", distância de 168,47m; segmento 6-7 - em linha reta com azimute 121°46'27", distância de 6,62m; segmento 7-8 - em linha reta com azimute 120°34'24", distância de 20,38m; segmento 8-9 - em linha reta com azimute 120°37'12", distância de 20,46m; segmento 9-10 - em linha reta com azimute 145°22'48", distância de 22,07m; segmento 10-11 - em linha reta com azimute 209°57'4", distância de 17,75m; segmento 11-12 - em linha reta com azimute 211°24'14", distância de 35,73m; segmento 12-13 - em linha reta com azimute 212°39'33", distância de 17,44m; segmento 13-14 - em linha reta com azimute 212°10'47", distância de 17,30m; segmento 14-1 - em linha reta com azimute 212°15'38", distância de 15,66m, perfazendo uma área de 15.983,42m² (quinze mil, novecentos e oitenta e três metros quadrados e quarenta e dois decímetros quadrados);

III - área 3 - a área a ser desapropriada, conforme planta nº DE-SPD591270-591.592-616-D03/001, situa-se no km 591+972m da Rodovia Raposo Tavares, SP-270, Município e Comarca de Presidente Bernardes, que consta pertencer a Afonso Arthur Neves Baptista, Teresa Araújo Neves Baptista e/ou outros, com linha de divisa partindo do ponto denominado 1 de coordenadas N=7565308,309441 e E=437350,33662, sendo constituída pelos segmentos a seguir relacionados: segmento 1-2 - em linha reta com azimute 300°6'30", distância de 16,35m; segmento 2-3 - em linha reta com azimute 300°21'11", distância de 15,68m; segmento 3-4 - em linha reta com azimute 300°40'42", distância de 18,52m; segmento 4-5 - em linha reta com azimute 300°15'22", distância de 11,34m; segmento 5-6 - em linha reta com azimute 300°44'30", distância de 17,84m; segmento 6-7 - em linha reta com azimute 300°36'17", distância de 15,43m; segmento 7-8 - em linha reta com azimute 300°15'19", distância de 15,95m; segmento 8-9 - em linha reta com azimute 300°9'54", distância de 15,70m; segmento 9-10 - em linha reta com azimute 301°25'19", distância de 14,82m; segmento 10-11 - em linha reta com azimute 300°36'56", distância de 14,98m; segmento 11-12 - em linha reta com azimute 300°17'50", distância de 18,10m; segmento 12-13 - em linha reta com azimute 300°27'10", distância de 30,98m; segmento 13-14 - em linha reta com azimute 301°2'32", distância de 33,54m; segmento 14-15 - em linha reta com azimute 299°37'40", distância de 97,28m; segmento 15-16 - em linha reta com azimute 305°1'39", distância de 13,37m; segmento 16-17 - em linha reta com azimute 297°55'22", distância de 35,44m; segmento 17-18 - em linha reta com azimute 306°31'50", distância de 17,44m; segmento 18-19 - em linha reta com azimute 300°35'31", distância de 16,26m; segmento 19-20 - em linha reta com azimute 300°30'37", distância de 20,82m; segmento 20-21 - em linha reta com azimute 300°30'10", distância de 16,95m; segmento 21-22 - em linha reta com azimute 300°20'56", distância de 9,97m; segmento 22-23 - em linha reta com azimute 301°59'38", distância de 11,75m; segmento 23-24 - em linha reta com azimute 299°53'1", distância de 16,02m; segmento 24-25 - em linha reta com azimute 300°12'26", distância de 13,03m; segmento 25-26 - em linha reta com azimute 298°11'29", distância de 9,95m; segmento 26-27 - em linha reta com azimute 298°11'29", distância de 4,78m; segmento 27-28 - em linha reta com azimute 300°55'14", distância de 24,56m; segmento 28-29 - em linha reta com azimute 95°36'26", distância de 260,38m; segmento 29-30 - em linha reta com azimute 120°29'39", distância de 52,94m; segmento 30-1 - em linha reta com azimute 143°30'55", distância de 279,75m, perfazendo uma área de 32.856,63m² (trinta e dois mil, oitocentos e cinquenta e seis metros quadrados e sessenta e três decímetros quadrados).

Parágrafo único - Ficam excluídos da presente declaração de utilidade pública, os imóveis que pertençam a pessoas jurídicas de direito público que estejam abrangidos pelos perímetros descritos no "caput" deste artigo.

Artigo 2º - Fica a CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A. autorizada a invocar o caráter de urgência no processo judicial de desapropriação, para fins do disposto no artigo 15 do Decreto-Lei federal nº 3.365, de 21 de junho de 1941, alterado pela Lei federal nº 2.786, de 21 de maio de 1956, devendo a carta de adjudicação ser expedida em nome do Departamento de Estradas de Rodagem - DER.

Artigo 3º - As despesas decorrentes da execução do presente decreto correrão por conta de verba própria da CONCESSIONÁRIA AUTO RAPOSO TAVARES S.A..

Artigo 4º - Este decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Palácio dos Bandeirantes, 18 de outubro de 2012

GERALDO ALCKMIN

Saulo de Castro Abreu Filho

Secretário de Logística e Transportes

Sidney Estanislau Beraldo

Secretário-Chefe da Casa Civil

Publicado na Casa Civil, aos 18 de outubro de 2012.

DECRETO Nº 58.469, DE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Define os parâmetros de priorização para seleção da demanda de beneficiários das unidades habitacionais a serem edificadas na execução do Programa Minha Casa Minha Vida, inserido no Programa Nacional de Habitação Urbana, com participação do Estado de São Paulo

GERALDO ALCKMIN, Governador do Estado de São Paulo, no uso de suas atribuições legais,

Considerando que o Estado de São Paulo aderiu ao Programa Federal Minha Casa Minha Vida, instituído pela Lei federal nº 11.977, de 7 de julho de 2009, alterada pela Lei federal nº 12.424, de 16 de junho de 2011;

Considerando que o Programa Federal é operacionalizado por meio das regras contidas na Portaria do Ministério das Cidades nº 610, de 6 de dezembro de 2011, alterada pela Portaria nº 198, de 9 de maio de 2012, que estabelece os parâmetros de priorização e o processo de seleção dos beneficiários;

Considerando a possibilidade de indicação de candidatos pelo Estado quando for ele o responsável pelas contrapartidas aportadas ao empreendimento, ou nos casos em que o município não possuir cadastro habitacional, mediante prévio entendimento entre os entes públicos formalizado em instrumento próprio;

Considerando que os Conselhos instituídos pela Lei nº 12.801, de 15 de janeiro de 2008, poderão estabelecer outras situações de dispensa da classificação da demanda por meio de sorteio, sem prejuízo do disposto na Lei nº 13.094, de 24 de junho de 2008, e da política estadual de habitação de interesse social; e

Considerando que o Conselho Estadual da Habitação aprovou proposta destinada a estabelecer critérios estaduais complementares aos critérios nacionais,

Decreta:

Artigo 1º - A hierarquização e seleção da demanda dos beneficiários do Programa Minha Casa Minha Vida no Estado de São Paulo em área urbana atenderá, além dos critérios nacionais, os seguintes critérios estaduais em relação à família inscrita:

I - confirmação de ao menos uma das seguintes condições de inadequação habitacional:

a) barraco;

b) localização em favela;

c) cômodo em cortiço;

d) domicílio congestionado, que tenha mais de 2 (duas) pessoas por cômodo em domicílio;

II - comprovação de dependência acima da média verificada no município, calculada com os dados demográficos do Censo 2010, considerando que a razão de dependência é a proporção de crianças e de idosos em relação à população adulta, representada pelo número de pessoas com menos de 15 (quinze) e mais de 64 (sessenta e quatro) anos de idade dividido pelo número de pessoas entre 15 (quinze) e 64 (sessenta e quatro) anos de idade;

III- comprovação de moradia ou trabalho no município do empreendimento nos últimos 3 (três) anos, a contar da data da inscrição, ou, conforme definido em lei municipal específica, desde que o tempo de moradia ou trabalho seja igual ou superior a 3 (três) anos.

Artigo 2º - Do total das unidades habitacionais será feita reserva de 5% (cinco por cento), para atendimento aos idosos, conforme critérios adotados na política estadual de habitação de interesse social.

Artigo 3º - Do total das unidades habitacionais será feita reserva de 7% (sete por cento) para atendimento à pessoa com deficiência ou de cuja família façam parte pessoas com deficiência, conforme Lei nº 10.844, de 5 de julho de 2001.

Artigo 4º - Nos empreendimentos habitacionais do Programa Minha Casa Minha Vida com aporte de recursos estaduais, os municípios poderão indicar por meio de critérios próprios as famílias beneficiárias, desde que a inscrição e o processo de seleção tenham sido realizados de acordo com as regras federais e sido objeto de manifestação conclusiva da Secretaria de Estado da Habitação.

Artigo 5º - Este decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Palácio dos Bandeirantes, 18 de outubro de 2012

GERALDO ALCKMIN

Silvio França Torres

Secretário da Habitação

Sidney Estanislau Beraldo

Secretário-Chefe da Casa Civil

Publicado na Casa Civil, aos 18 de outubro de 2012.

Atos do Governador

DECRETO(S)

DECRETOS

DE 16-10-2012

Nomeando, com fundamento no § 1º do art. 7º da Lei 952-76, e nos termos do art. 30 do Estatuto da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Unesp, aprovado pelo Dec. 29.720-89, e alterações:

Julio Cezar Durigan para exercer a função de Reitor da aludida Universidade, com mandato de 4 anos, a partir de 15-1-2013;

Marilza Vieira Cunha Rudge, para exercer a função de Vice-Reitor da aludida Universidade, com mandato de 4 anos, a partir de 15-1-2013.

(Publicado novamente por ter saído com incorreções)

DE 18-10-2012

Designando, à vista da exposição de motivos do Secretário Adjunto Respondendo pelo expediente da Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência e Tecnologia, com efeitos a partir da vigência da LC 1.187-2012, os a seguir indicados para permanecerem como titulares dos respectivos cargos no Quadro de Pessoal da Junta Comercial do Estado de São Paulo - Jucesp:

José Constantino de Bastos Junior, RG 16.403.502-1, nomeado Presidente da Junta Comercial do Estado de São Paulo por decreto de 4-3-2011, até o término de seu mandato;

Alexandre Vaghi de Arruda Aniz, RG 19.824.038-7, nomeado Vice-Presidente da Junta Comercial do Estado de São Paulo por decreto de 4-10-2011, até o término de seu mandato;

Gisela Simiema Ceschin, RG 27.252.301-X, nomeada para o cargo de Secretário Geral da Junta Comercial do Estado de São Paulo por decreto de 2-4-2012.

Casa Civil

FUNDO SOCIAL DE SOLIDARIEDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO

CHEFIA DE GABINETE

Extrato de Termo de Convênio

Processo 68819/2012

Partícipes: O Estado de São Paulo, através do Fundo Social de Solidariedade do Estado de São Paulo e o Município de São João das Duas Pontes, por intermédio do seu Fundo Social de Solidariedade.

Objeto: Transferência de recursos materiais, consistentes no "Kit Costura", para implantação e execução do Projeto "Escola de Moda"

Valor do Convênio: R$ 23.468,00, sendo R$ 5.405,00 pelo FUSSESP, relativos ao "Kit Costura" e R$ 18.063,00 pelo Município.

Prazo de Vigência: 180 dias contados da data da assinatura

Data da Assinatura: 17-10-2012

Extrato de Termo de Convênio

Processo 83430/2009

Partícipes: O Estado de São Paulo, através do Fundo Social de Solidariedade do Estado de São Paulo e a Prefeitura Municipal de São Sebastião, por intermédio do seu Fundo Social de Solidariedade.

Objeto: Transferência de recursos financeiros, a título de auxílio, para a aquisição de material para implantação da "Praça de Exercícios do Idoso".

Valor do Convênio: R$ 117.089,94, sendo R$ 15.000,00 pelo FUSSESP e R$ 102.089,94 pelo Município.

MÉTODO DE OBTENÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS, BENZENOSSULFONAMIDAS E SEU USO

Campo da invenção:

[1] Esta invenção se insere no campo da química, mais especificamente no que se refere à síntese de moléculas orgânicas, e faz referência a um novo método de obtenção de benzenossulfonamidas capazes de bloquear canais para potássio dependentes de voltagem do tipo $K_v3.1$.

[2] A invenção ainda descreve as benzenossulfonamidas obtidas, as quais têm atividade inibitória reversível em canais para potássio dependentes de voltagem, e o uso das mesmas, o qual permite o retardamento da repolarização das membranas, reduzindo a excitabilidade celular.

Fundamentos da invenção:

[3] Organismos complexos necessitam de uma rápida e precisa transmissão de informação intracelular e tecidual para a estreita coordenação das funções fisiológicas.

[4] Na biologia, a transmissão de informações ocorre por meio de sinais elétricos e estes dependem da rápida e da altamente sensível resposta de canais iônicos dependentes de voltagem a pequenas variações no potencial de membrana.

[5] O processo de transmissão de informação ocorre por meio da frequência de disparos de potenciais de ação (PA) nas fibras nervosas. Em células excitáveis, o início de um PA é comumente induzido pelo influxo de íons sódio ou cálcio carreado por proteínas transmembrânicas específicas que promovem a despolarização da membrana celular. Desse processo, decorre o aumento da probabilidade de abertura de canais para potássio dependentes de voltagem (chamados de

K_Vs), promovendo o início do mecanismo de repolarização da membrana (retorno da membrana ao potencial de repouso), terminando, assim, o decurso temporal do PA.

[6] Dessa forma, os canais para potássio atuam na gênese e na regulação dos potenciais de membrana, com a função de reestabelecer o potencial de repouso após um PA.

[7] Os K_Vs são proteínas de membranas que possuem quatro domínios de segmentos transmembrânicos arranjados simetricamente em torno de um poro condutor central, o qual possui quatro sensores de voltagem.

[8] Os K_Vs apresentam topologias semelhantes, porém diferenciam-se uns dos outros nas sequências de aminoácidos que lhes conferem diferentes características e propriedades cinéticas.

[9] Assim, defeitos em K_Vs expressos em células excitáveis neuronais podem estar relacionados a certas patologias e, portanto, podem se constituir em alvos terapêuticos na tentativa de se recuperar a normalidade funcional.

[10] Ao contrário do que ocorre com PA codificados por outras famílias de K_V, o bloqueio das correntes de K+ carreadas por K_V3.1 leva à diminuição dos disparos de PAs.

[11] O alto limiar de ativação e a rápida velocidade de fechamento dos K_Vs3.1 sugerem que, quando presentes em quantidades suficientes nas células excitáveis, os K_Vs3.1 podem facilitar a repolarização e regulam a duração do PA.

[12] Dessa forma, devido à importância e às múltiplas regiões de expressão desse canal, depreende-se que os mesmos têm grande apelo farmacológico e o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que atuem sobre os K_V3.1

apresenta grande interesse farmacológico e médico.

[13] Do ponto de vista farmacológico, os canais para K+ podem ser modulados de três maneiras diferentes: por pequenas moléculas orgânicas, por peptídeos de veneno / toxinas e por íons metálicos. Além disso, pode ocorrer a inibição por meio de mecanismos alostéricos e por bloqueio.

[14] O primeiro processo está relacionado à ligação da molécula a uma região que estabiliza o canal no estado fechado, por exemplo, no domínio sensor de voltagem. O segundo processo está relacionado à oclusão do poro pela ligação do bloqueador no vestíbulo do canal.

[15] As moléculas que bloqueiam os canais em seu estado aberto são denominadas bloqueadores de canal aberto e a literatura apresenta vários relatos sobre grupamentos químicos presentes em moléculas bloqueadoras de canais para potássio.

[16] O grupamento mais encontrado e que provavelmente se constitui em um bom ponto de partida para a elaboração de um protótipo de molécula que possa atuar em canais de potássio $K_V3.1$ é o grupamento nitrobenzenossulfônico.

[17] Assim, a presente invenção ensina o efeito de moléculas orgânicas, em especial as benzenossulfonamidas, sobre os canais iônicos para potássio dependentes da voltagem, mais especificamente sobre o canal $K_V3.1$. Aqui, é descrito um processo de obtenção de benzenossulfonamidas, bem como as moléculas obtidas e seu uso.

[18] Alguns documentos do estado da técnica, tais como KR 20150131647, JP 2015120710 e CN 105085504 descrevem novos bloqueadores de canais de potássio, tais como compostos a base de benzenossulfonamidas substituídas. No

entanto, nenhum dos processos ou moléculas descritas se assemelha ao proposto nesta invenção.

Breve descrição da invenção:

[19] A presente invenção faz referência a um novo método de obtenção de benzenossulfonamidas capazes de bloquear canais de potássio através de voltagem $K_V3.1$, bem como as ditas benzenossulfonamidas obtidas e o uso das mesmas, o qual permite o retardamento da repolarização das membranas, reduzindo a excitabilidade celular.

Breve descrição das figuras:

[20] Para obter uma total e completa visualização do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se fazem referências, conforme se segue.

[21] A figura 1 representa graficamente os efeitos inibitórios e reversibilidade dos efeitos das moléculas SMD2, SMD2_APP e SMD2_SN sobre os $K_V3.1$.

[22] A figura 2 representa graficamente os efeitos inibitórios e reversibilidade do efeito das moléculas SMD3, SMD3_APP e SMD3_SN sobre os $K_V3.1$.

[23] A figura 3 representa graficamente a corrente dos $K_V3.1$ na presença de várias concentrações das moléculas que promoveram efeitos inibitórios sobre o canal.

[24] A figura 4 representa graficamente as curvas dose-resposta para a carga e para a corrente no final do pulso para as moléculas SMD2, SMD3, SMD2_APP, SMD3_APP, SMD2_SN e SMD3_SN.

[25] A figura 5 mostra as semelhanças estruturais entre as moléculas SMD2_SN, SMD2, SMD2_APP, SMD3_SN, SMD3 e SMD3_APP.

[26] As figuras 6A e 6B representam graficamente

adependência de voltagem do efeito de SMD2 em $K_V3.1$.

[27] A figura 7 representa graficamente a mudança da cinética de ativação de $K_V3.1$ pelo SMD2.

[28] A figura 8 representa graficamente a ausência de mudança na constante de tempo de desativação de $K_V3.1$ pelo SMD2.

Descrição detalhada da invenção:

[29] Esta invenção descreve o processo de obtenção de benzenossulfonamidas, bem como as moléculas obtidas e seu uso.

[30] O processo de obtenção das benzenossulfonamidas consiste em uma reação Schotten–Baumann modificada acoplada a uma arilaçãode Meisenheimer.

[31] Mais especificamente, o processo de obtenção das benzenossulfonamidas desta invenção compreende, em uma primeira etapa, a reação entre benzeno sulfonilcloreto com diferentes aminas para a obtenção de *p*-cloro-*N*-alquil benzenossulfonamida.

[32] Devido à importância farmacológica do grupo lactâmico, a segunda etapa do processo consiste em uma reação de substituição aromática nucleofílica, em que a *p*-cloro-*N*-alquilbenzenossulfonamida obtida atua como composto intermediário para a síntese de sulfonamida *p*-(*N*-alquil) lactama.

[33] Para os estudos eletrofisiológicos, foi utilizada a linhagem de célula L-929, que expressa estavelmente os canais para potássio $K_V3.1$.

[34] Os experimentos foram realizados no modo *Whole-cell*, que permite medir correntes macroscópicas através das membranas celulares. As correntes iônicas, em resposta a

pulsos de voltagem, foram medidas com amplificador e filtradas em 5 KHz. Os sinais provenientes do amplificador foram amostrados através de um conversor AD/DA e analisados por software.

[35] A reação de síntese de benzenossulfonamidas utiliza o cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonila ou o cloreto de 4-clorobenzenossulfonila dissolvido em acetonitrila.

[36] Em seguida, é adicionada a essa solução uma quantidade em excesso de amina (de 1,5 a 3 equivalentes). Para evitar perdas do solvente, a mistura é agitada em um sistema de refluxo a 80 - 85 °C, por um intervalo que varia de 2 a 8 horas.

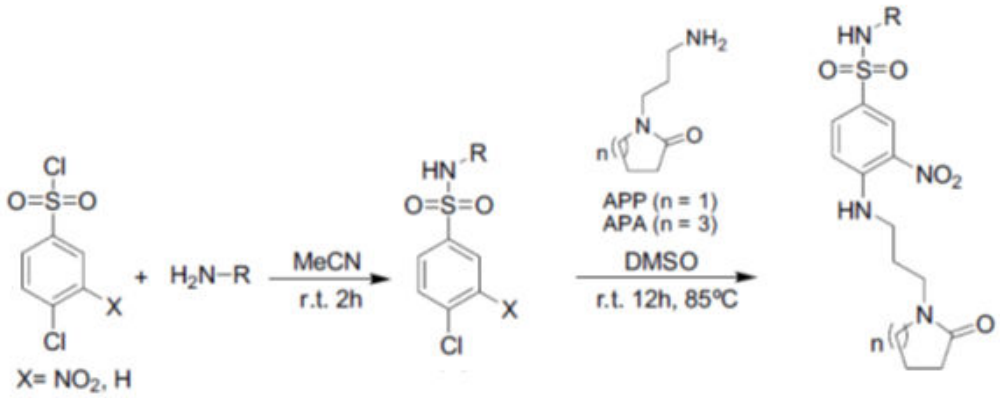
[37] O precipitado formado é separado por filtração à pressão reduzida e o filtrado é submetido à evaporação a pressão reduzida para remoção do solvente. O resíduo é lavado com uma solução diluída (15-20%) de $NaHCO_3$. Assim, uma solução de sulfonamida em DMSO é sintetizada conforme mostrado no esquema 1 – etapa 1.

[38] Em seguida, na etapa 2, sob agitação, adiciona-se lentamente, em um intervalo de tempo que varia de 30 minutos a 2 horas, a solução de N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) ou N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) em uma relação molar de 1:1 a 2:1.

[39] A mistura foi deixada em um sistema de refluxo a 80 - 85 °C, sob agitação por 12 a 18 horas. Após o término da reação, adicionou-se lentamente uma solução de HCl (5 a 15 %), até que o meio ficasse levemente ácido (pH = 5 a 6). Em seguida, o produto foi precipitado por adição de gelo à mistura.

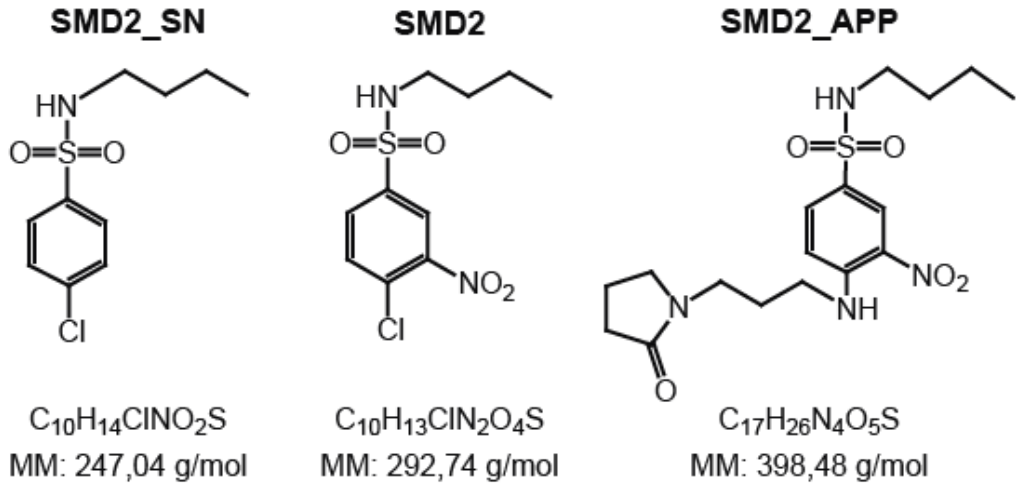
[40] O sólido foi separado por filtração à pressão reduzida e lavado com uma mistura de éter de petróleo / éter etílico (em uma proporção que varia de 40:60 a 60:40). Os produtos foram analisados por EI-MS.

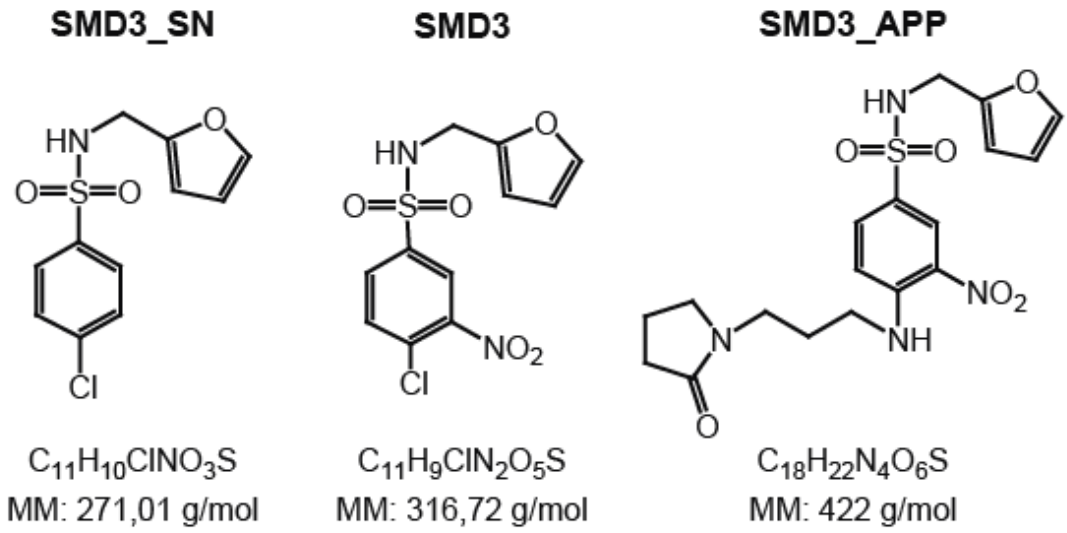
[41] Ambas as etapas reacionais são mostradas no esquema abaixo, em que R pode ser substituído por furfuril, butil, benzil, ciclohexil, 4-clorobenzil e 2,4-diclorobenzil e X pode ser substituído por um grupo nitro (NO_2) ou hidrogênio (H):



Esquema 1 – Reação Schotten–Baumann modificada acoplada a arilação de Meisenheimer

[42] Dentre as moléculas sintetizadas, as moléculas abaixo atuaram como bloqueadores de canais para potássio $K_V3.1$:





[43] A nomenclatura oficial das moléculas, bem como a solubilidade das mesmas, estão descritas na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1: *Nomenclatura oficial e solubilidade das sulfonamidas*

Nomenclatura Oficial	**Nome adotado**	**Solubilidade**
4-cloro-3-nitro-N-butilbenzenossulfonamida	SMD2	2,9 mg / mL NaOH (0,5 Molar)
4-cloro-3-nitro-N-furfurilbenzenossulfonamida	SMD3	3,2 mg / mL NaOH (0,5 Molar)
4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-butilbenzenossulfonamida	SMD2_APP	54 mg / mL (DMSO)
4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitro-N-furfurilbenzenossulfonamida	SMD3_APP	3,1 mg / mL NaOH (0,2 Molar)
4-cloro-N-butilbenzenossulfonamida	SMD2_SN	2,5 mg / mL NaOH (0,7 Molar)
4-cloro-N-	SMD3_SN	2,7 mg / mL NaOH

furfurilbenzenossulfonamida		(0,5 Molar)

[44] As amostras Sar_APP, Sar_APA e as Amostras 7 e 8 não apresentaram efeitos inibitórios sobre $K_V3.1$, logo, não atenderam ao objetivo da presente invenção.

[45] Para as demais moléculas, a carga normalizada em função do tempo variou substancialmente em resposta aos pulsos de voltagem, indicando que há efeitos inibitórios dessas moléculas sobres os $K_V3.1$. Assim, do ponto de vista farmacológico, as moléculas obtidas podem constituir uma nova classe de moduladores de canais para potássio do tipo $K_V3.1$.

Efeito inibitório das moléculas:

[46] Na figura 1, são apresentados os resultados do efeito inibitório das moléculas SMD2, SMD2_APP e SMD2_SN e, na figura 2, apresentam-se os resultados para as moléculas SMD3, SMD3_APP e SMD3_SN.

[47] Nas figuras 1 e 2, o efeito das moléculas sobre os $K_v3.1$ se instalam rapidamente, uma vez que após 20 segundos da aplicação da molécula, há um declínio abrupto da carga normalizada.

[48] Após esse período, há uma estabilização do efeito próximo de 40 a 60 segundos para as moléculas SMD2, SMD2_APP, SMD3 e SMD3_APP. Já para as moléculas SND2_SN e SMD3_SN, o efeito máximo observado é menor, na concentração utilizada.

Reversibilidade do efeito:

[49] Outro aspecto interessante a se destacar é a reversibilidade do efeito após a lavagem da molécula. Para todas as moléculas testadas, é possível observar que o canal recupera suas propriedades intrínsecas.

[50] Além disso, observa-se também que o processo de lavagem é rápido, necessitando de apenas um minuto a dois minutos, para voltar a patamares comparáveis a situação controle.

[51] Na figura 3, os traçados representativos de correntes para as moléculas que exerceram efeitos inibitórios sobre os $K_V3.1$ em função de suas concentrações são mostrados.

[52] A corrente em resposta a pulsos despolarizantes de voltagem (-88 a +32 mV) atinge um valor máximo (pico), e em seguida inativa-se lentamente, decaindo até um novo valor estacionário. Com o aumento das concentrações das moléculas, constata-se que a velocidade de decaimento das correntes aumenta, comportamento típico de bloqueadores de canais que atuam no estado aberto.

Curvas dose-resposta:

[53] Para todas as moléculas SMD2, SMD3, SMD2_APP e SMD3_APP, o efeito do aumento da velocidade de decaimento da corrente aparenta ser maior e mais evidente do que para as moléculas SMD2_SN e SMD3_SN. Além disso, para estas últimas duas moléculas mencionadas, percebe-se que o efeito sobre o pico é mais intenso, com um decaimento quase imperceptível. Para a análise da relação dose-resposta, tanto se utiliza a corrente no final do pulso aplicado quanto a carga total transferida pelo canal.

[54] A análise de ambas as grandezas é interessante, pois, como pode ser observado na figura 3, os traçados representativos de corrente na presença das moléculas mostram que o efeito é mais pronunciado no final do pulso aplicado.

[55] A análise pela carga total transferida tem o propósito de mensurar todo o efeito das moléculas sobre o transporte dos íons pelo canal, que a carga é a integral da corrente para todo o tempo de aplicação do pulso despolarizante.

[56] Na figura 4, são apresentados os valores experimentais tomados a partir da corrente no final do pulso aplicado e também da integral sobre o traçado de corrente em função daconcentração da molécula aplicada sobre os $K_V3.1$.

[57] Com os dados da corrente e da carga, pode-se calcular os valores de IC50 por meio das equações de Hill. Os dados estão disponíveis na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Valores de IC50 (µM) para as moléculas testadas

Molécula	**IC_{50}**	
	Corrente	**Carga**
SMD2	9,3 ± 0,6	13,5 ± 0,5
SMD3	11,3 ± 0,7	16,9 ± 0,5
SMD2_APP	20,5 ± 1	25,9 ± 1,5
SMD3_APP	29,9 ±1,9	34,2 ± 1,8
SMD2_SN	29,7 ± 2,3	34,9 ± 0,7
SMD3_SN	53,1 ± 2,2	60 ± 2,2

[58] Os valores de IC50 são diferentes, de forma significativa, para todas as moléculas testadas.

[59] O que se observou é que os respectivos valores de IC50 são significantemente diferentes para todas as moléculas testadas. A discrepância entre os valores de IC50 sugerem a interpretação de que o bloqueio por essas moléculas é um efeito dependente de estado e que essas

moléculas são bloqueadores de canal aberto.

[60] Ainda, a molécula SMD2 foi a que apresentou os menores valores de IC_{50} dentre as estudadas.

Relação estrutura / atividade:

[61] Ao comparar as moléculas SMD2, SMD2_APP, SMD2_SN, SMD3, SMD3_APP e SMD3_SN, foram analisadas as semelhanças estruturais presentes nos elementos ligados ao grupo sulfônico.

[62] Como pode ser observado na figura 5, tanto SMD2, SMD2_APP e SMD_SN assemelham-se pela presença de uma cadeia N-butílica ligada ao grupo sulfônico. A diferença entre as moléculas SMD2 e SMD2_SN é a ausência do grupo nitro em SMD2_SN e a diferença para a molécula SMD2_APP é a presença de uma N-alquil-lactâma ligada ao nitrogênio de anilina.

[63] As diferenças entre as moléculas SMD2 e SMD3 são o grupamento ligado ao grupo sulfônico: N-butila em SMD2 e de N-furfurila em SMD3. A diferença entre as moléculas SMD3 e SMD3_SN é a ausência do grupo nitro em SMD3_SN, sendo que as diferenças para a molécula SMD3_APP é a presença de uma N-alquil-lactama ligada ao nitrogênio anilínico.

[64] Tomando-se essas considerações em conjunto, infere-se que, para que as benzenossulfonamidas desta invenção apresentem atividades inibitórias, as mesmas devem conter um grupamento amino ligado ao grupamento sulfônico (-SO2NH-). Em vermelho na figura 5, é apresentada a estrutura proposta como essencial na atividade bloqueadora dos $K_V3.1$.

O efeito de SMD2 no canal $K_V3.1$

[65] A partir das informações acima, nota-se que a molécula que mostrou melhor eficácia no bloqueio foi a

molécula SMD2. Foi assumido 13,5 µM como valor de IC50 e este valor se refere à carga transferida pelo canal.

[66] Em vista desse fato, esta molécula foi melhor analisada, inclusive de acordo com parâmetros cinéticos.

Caracterização da molécula de SMD2:

[67] O SMD2, quimicamente denominado 4-cloro-3-nitro-N-butil benzenossulfonamida, é um sólido amarelo claro que apresenta:

PF = 68–69 °C;

MM = 292,73 g/ mol;

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 2H), 1.40–1.32 (m, 2H), 1.24 (sext, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 0.81 (t, J =7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 147.45, 140.88, 133.09, 131.26, 129.12, 123.86, 42.21, 31.05, 19.12, 13.40.

EI-MS m/z encontrado: 292.

ESI(+)-MS m/z encontrado:291.02251, m/z calculado para [C10H13ClN2O4S+H]+: 291.02118.

Fração de bloqueio e as curvas de condutância:

[68] A fração de bloqueio é a relação de quanto a molécula consegue bloquear a passagem de íons através do canal, quando comparada à situação controle, para as várias voltagens aplicadas.

[69] Essa análise é útil para entender o processo de bloqueio e pode fornecer informações acerca da fração do campo elétrico do sítio de ligação da molécula no canal. A relação entre a condutância do canal e a voltagem foi obtida através de medidas de correntes no estado

estacionário, a partir da lei de Ohm.

[70] Pode-se observar, na figura 6A, dois efeitos distintos sobre a fração de bloqueio.

[71] Primeiro, o valor da fração de bloqueio aumenta gradativamente para valores de voltagem entre -8 mV a +32 mV, indicando que, nessa faixa de voltagem, o bloqueio aparece nas voltagens em que os canais começam a se abrir, aumentando até o valor máximo de 70% de bloqueio, em torno da voltagem de 30 mV.

[72] Depois, para valores de voltagem acima de +32 mV, a fração de bloqueio diminui linearmente com o aumento da voltagem, atingindo o valor de aproximadamente 60 % de bloqueio para a voltagem de +92 mV.

[73] A figura 6B mostra a relação entre condutância e voltagem, na presença e na ausência de SMD2. Observa-se que a curva de condutância começa a atingir seu ponto máximo próximo a +32 mV, sendo que a partir de +42 mV atinge-se um platô, ou seja, a partir dessas voltagens, o canal se encontra com sua máxima probabilidade de abertura. Além disso, pode-se observar que o canal começa a abrir próximo à voltagem de -30 mV.

[74] Na presença de SMD2 (círculos verdes, figura 6B), observaram-se dois comportamentos distintos para a curva de condutância. Para valores de voltagem menores que +12 mV, a curva desloca-se para potenciais mais negativos. Já para valores maiores que +12 mV, houve mudança para potenciais mais positivos e a subida da curva de forma quase linear.

Efeitos sobre a cinética de ativação do canal $K_V3.1$:

[75] Na figura 7, é mostrada a cinética de ativação do canal. Em 7A, têm-se os traçados de corrente em resposta a

pulsos despolarizantes de voltagem entre -8 mV e +42 mV em situação controle e em 7B, as mesmas respostas na presença de 13,5 µM de SMD2. Uma exponencial simples foi ajustada na região de subida da corrente (entre 10-90 % da amplitude máxima - círculos laranjas na figura 7), de modo a obter-se os valores para as constantes de tempo da ativação (τA) para cada voltagem aplicada, mostrados na figura 7C.

[76] Na presença de SMD2, a velocidade com que o canal passa do estado fechado para o aberto é mais intensamente dependente da voltagem através da membrana. Fazendo a subtração de τA controle pelo τA na presença de SMD2, observa-se que essa diferença é -8 mV. Além disso, observa-se que τA na presença de SMD2 é menor em relação ao controle, indicando que o canal abre mais rapidamente na presença da molécula. Portanto, essas informações, suportam a hipótese de que na presença de SMD2, o processo de abertura do canal, nessa faixa de potencial, é facilitado.

Efeitos sobre a desativação do canal K_V3.1:

[77] A cinética de fechamento do canal também foi avaliada.

[78] Nas figuras 8 A e B, são mostrados traçados representativos da corrente em resposta aos pulsos de voltagem aplicados, na ausência e na presença de SMD2, respectivamente. Como esperado, observa-se que durante a despolarização de 20 ms, a corrente aumenta devido a abertura dos canais e, quando pulsos hiperpolarizantes são aplicados, a corrente decai, sendo denominada de corrente de cauda.

[79] Para avaliar o efeito do SMD2 sobre a cinética de fechamento, foram ajustadas exponenciais simples em todas

as correntes de cauda, tanto na presença como na ausência de SMD2 e calculadas as constantes de tempo do processo. Os valores de τD foram dispostos em um gráfico contra a voltagem em escala logarítmica, como mostrado na figura 8C.

[80] Observa-se que os valores para potenciais menos hiperpolarizados (-28 mV, por exemplo), a constante de tempo de desativação é maior que para pulsos mais hiperpolarizados (por exemplo, -78 mV), indicando que, quanto maior a diferença de potencial hiperpolarizante, mais rápido é o fechamento do canal.

[81] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de obtenção de benzenossulfonamidas **caracterizado** pelo fato de consistir em duas etapas, em que estas consistem de uma reação Schotten–Baumann modificada acoplada a uma arilação de Meisenheimer.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de, na primeira etapa, o *p*-cloro-*N*-alquil benzeno sulfonamida ser obtido a partir da reação entre benzeno sulfonilcloreto, preferencialmente o cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonila ou o cloreto de 4-clorobenzenossulfonila, com diferentes aminas de fórmula

$$H_2N–R$$

em que R é furfuril, butil, benzil, ciclohexil, 4-clorobenzil e 2,4-dicloro benzil.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de o benzeno sulfonilcloreto ser dissolvido em acetonitrila e a amina ser adicionada em excesso, que varia de 1,5 a 3 equivalentes, em sistema de refluxo a 80 - 85 °C, por 2 a 8 horas.

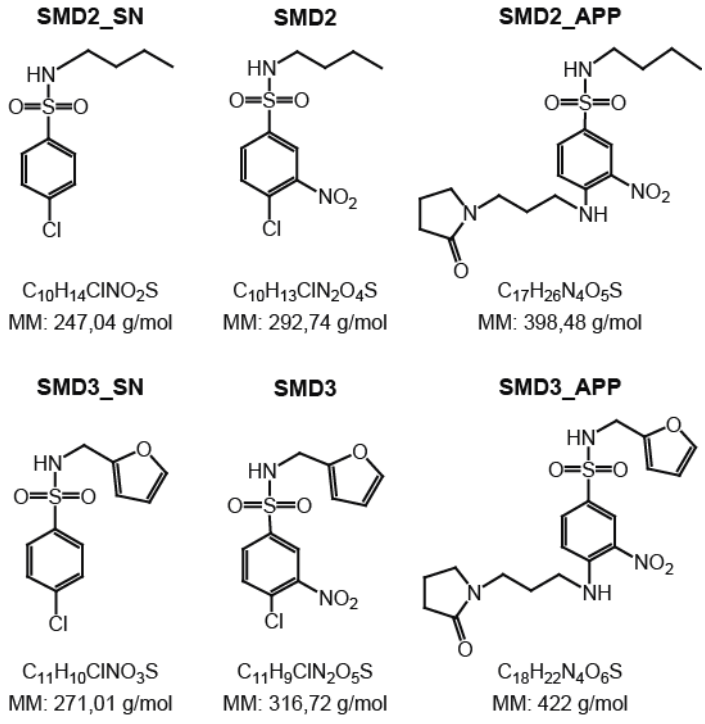
4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de a segunda etapa ser uma reação de substituição aromática nucleofílica, em que a *p*-cloro-*N*-alquil benzenossulfonamida obtida atua como composto intermediário para a síntese de sulfonamida *p*-(*N*-alquil) lactama.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 4, **caracterizado** pelo fato de adicionar-se lentamente, em um intervalo de tempo que varia de 30 minutos a 2 horas, a solução de N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) ou N-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) em uma relação molar de 1:1

a 2:1 em sistema de refluxo a 80 - 85 °C, sob agitação por 12 a 18 horas.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de, após acidificação do meio com HCl 5 a 15 % até pH que varia de 5 a 6, o produto ser precipitado por adição de gelo à mistura, separado por filtração à pressão reduzida e lavado com uma mistura de éter de petróleo / éter etílico e concentração que varia de 40:60 a 60:40.

7. Benzenossulfonamidas **caracterizadas** por serem obtidas conforme o método definido nas reivindicações 1 a 6, em que as mesmas apresentam as seguintes fórmulas moleculares:



8. Benzenossulfonamidas, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizadas** pelo fato de ser preferencialmente 4-cloro-3-nitro-N-butilbenzenossulfonamida.

9. Benzenossulfonamidas, de acordo com a reivindicação

8, **caracterizadas** pelo fato de a 4-cloro-3-nitro-N-butil benzenossulfonamida ser um sólido amarelo claro que apresenta PF igual a 68 – 69 °C e MM igual a 292,73 g / mol.

10. Uso das benzenossulfonamidas, conforme definidas nas reivindicações de 7 a 9, **caracterizado** por apresentar atividade bloqueadora de canais para potássio $K_V3.1$.

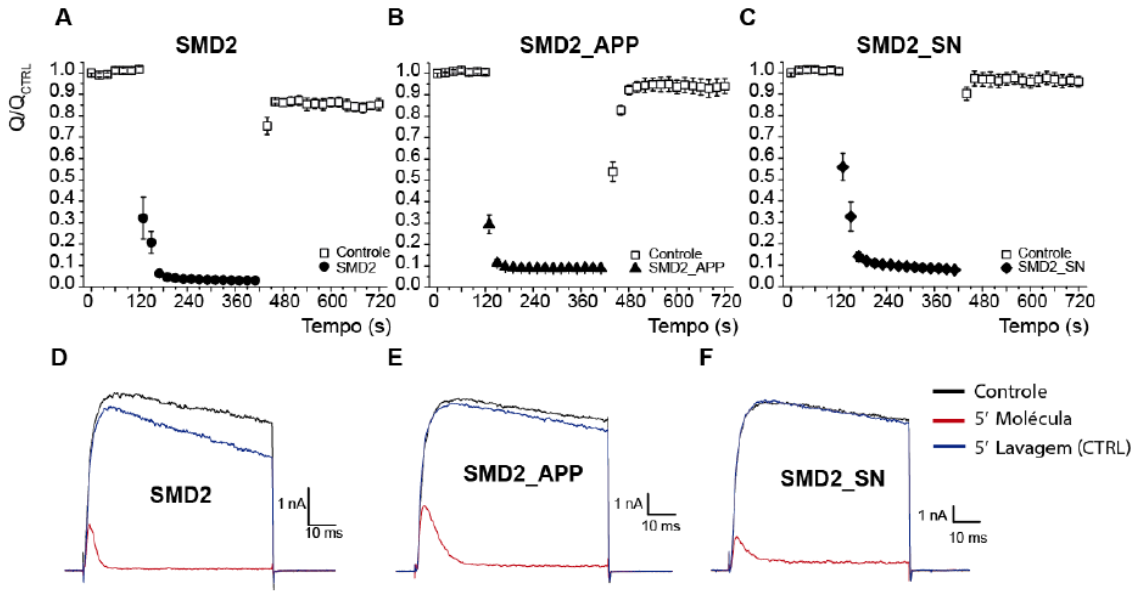


FIGURA 1

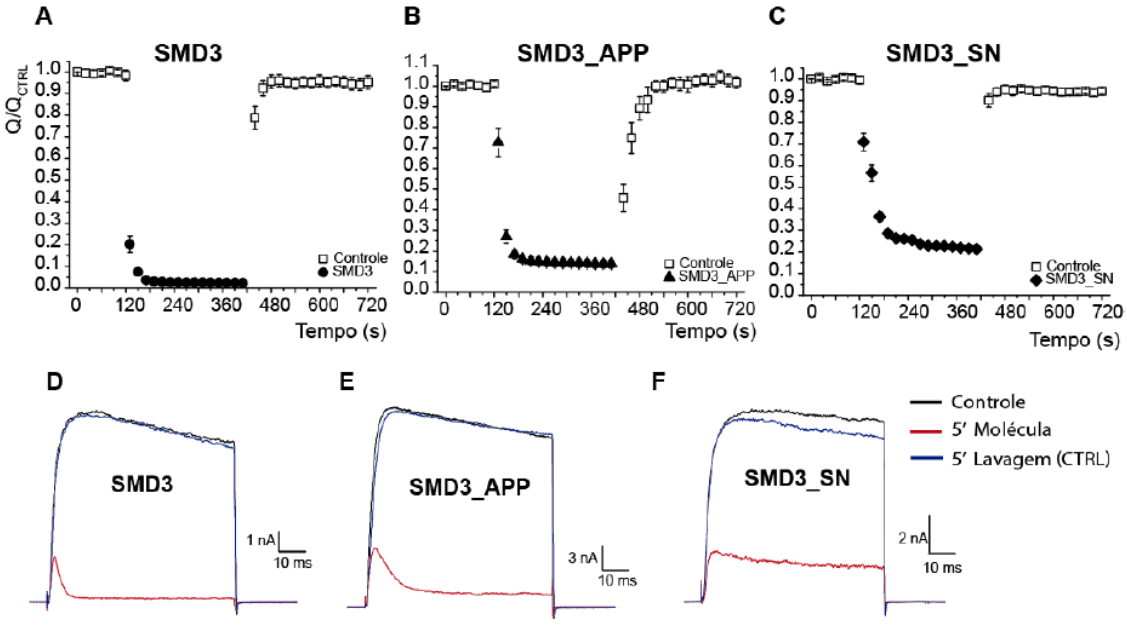


FIGURA 2

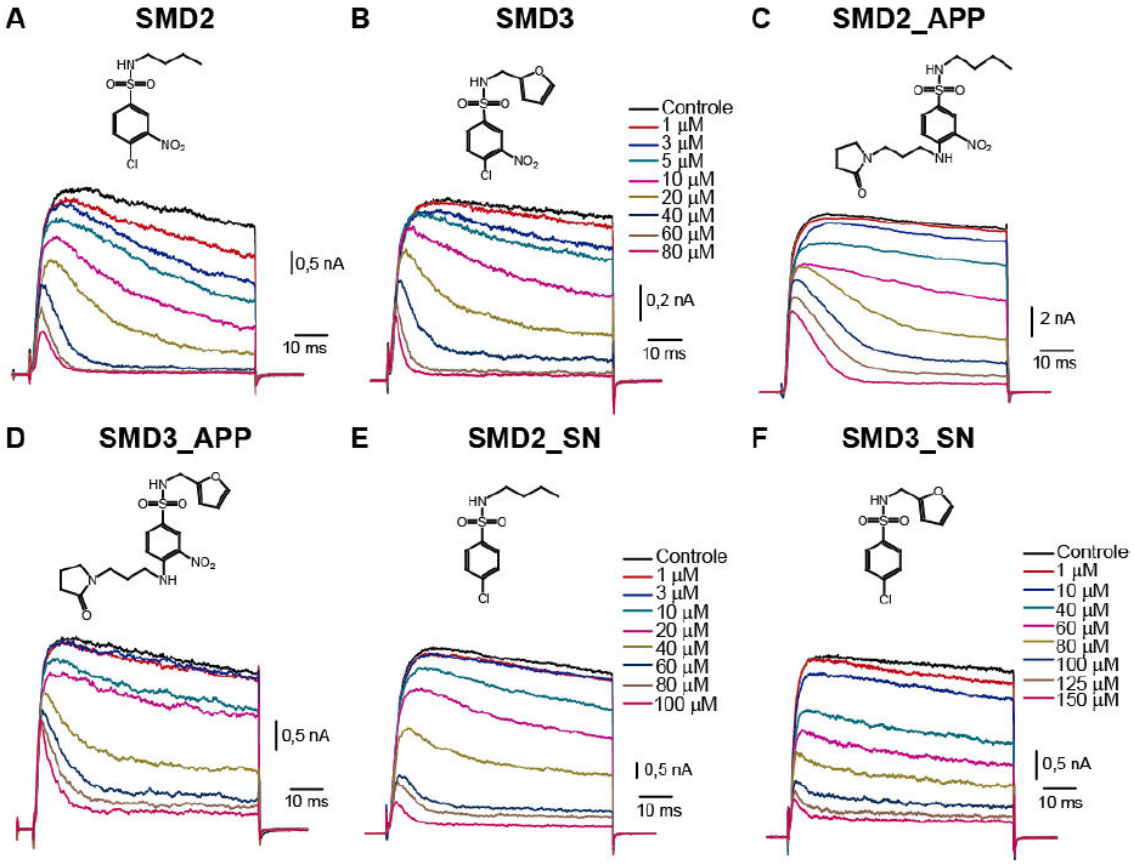


FIGURA 3

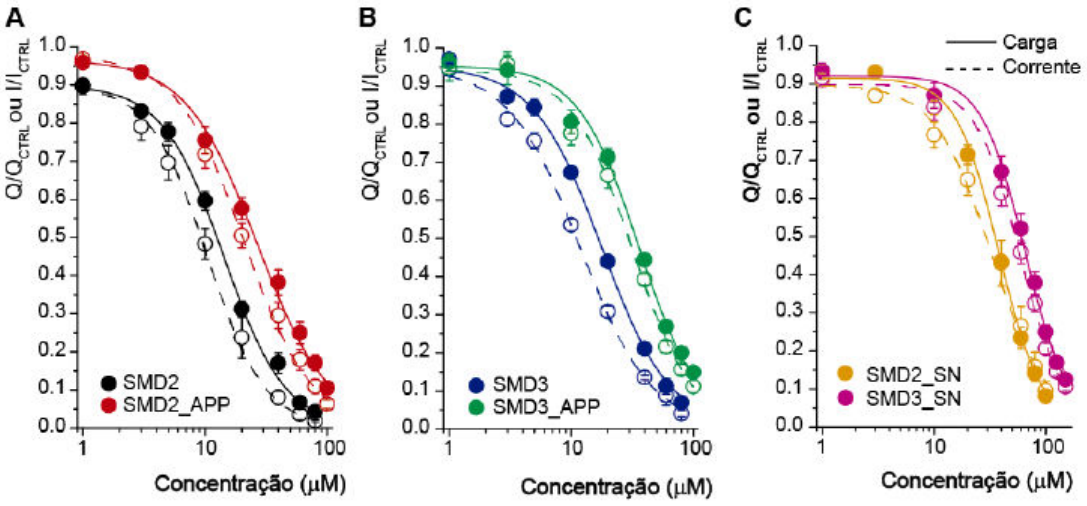


FIGURA 4

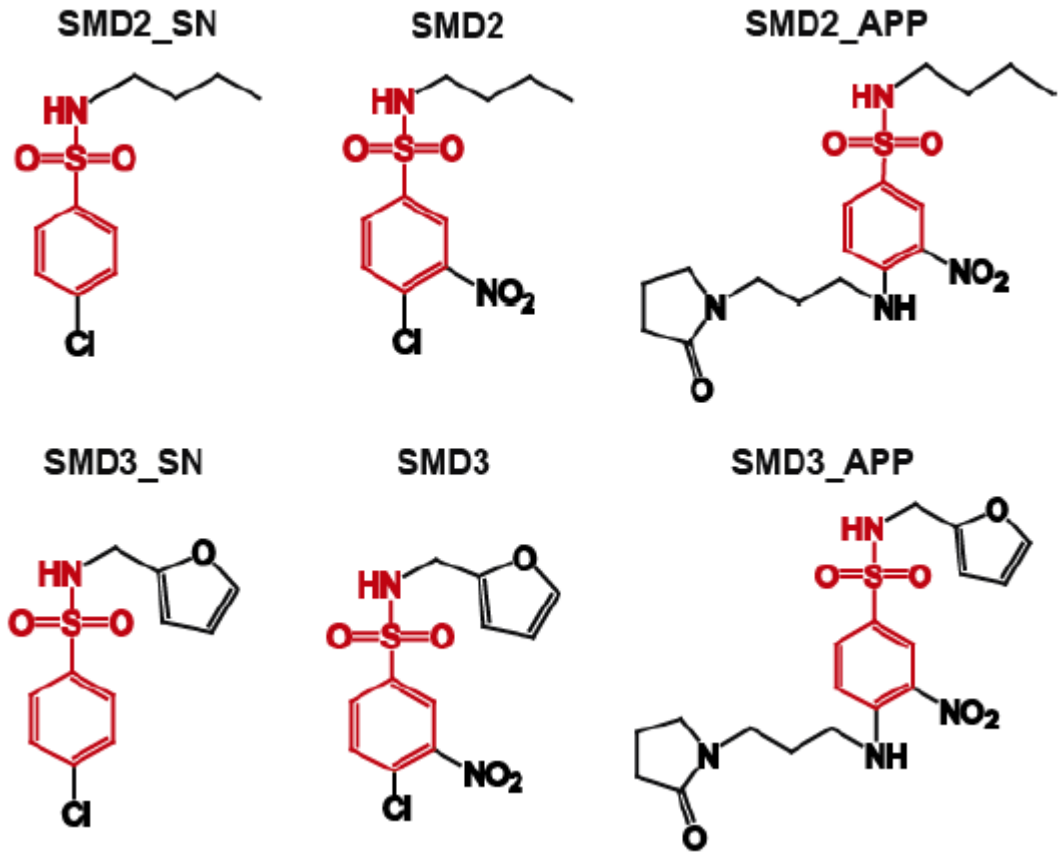


FIGURA 5

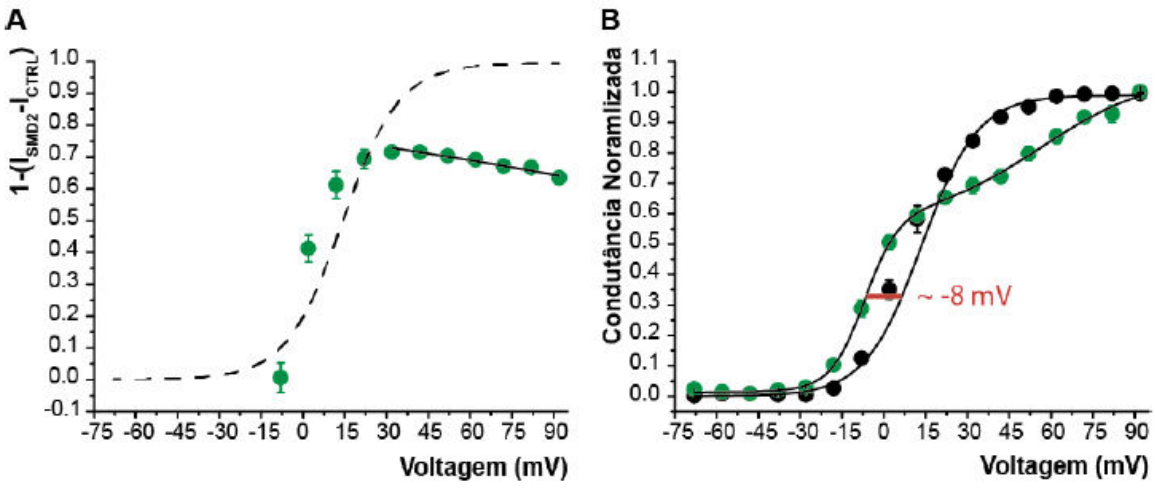


FIGURA 6

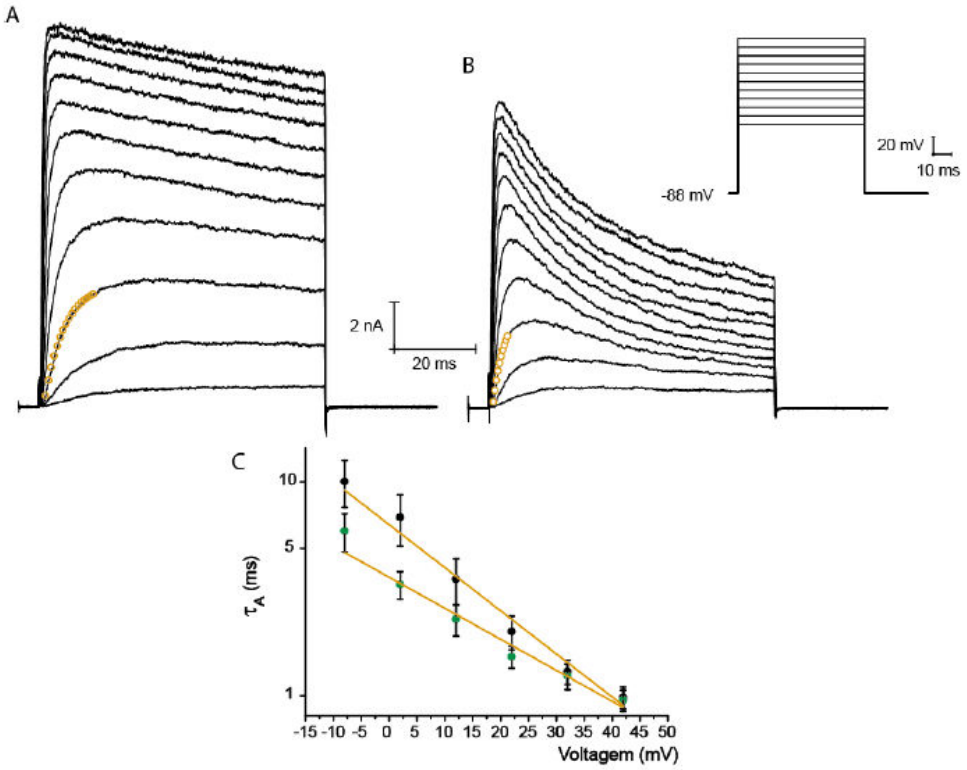


FIGURA 7

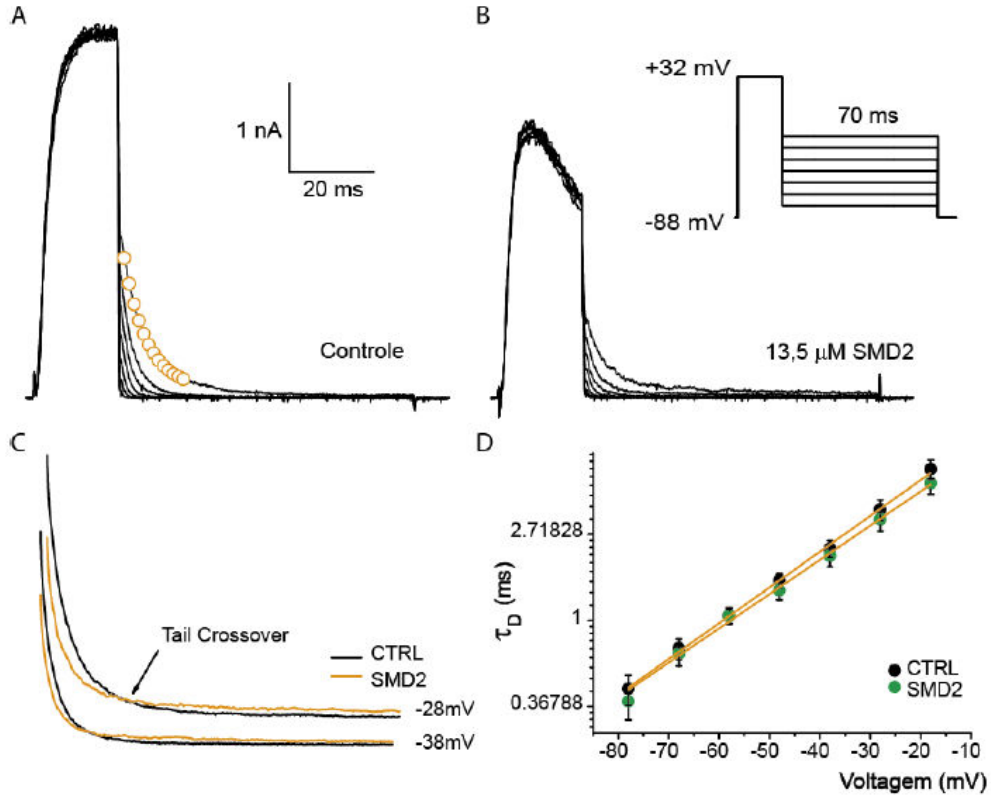


FIGURA 8

Resumo

MÉTODO DE OBTENÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS,

BENZENOSSULFONAMIDAS E SEU USO

A presente invenção faz referência a um novo método de obtenção de benzenossulfonamidas capazes de bloquear canais de potássio através de voltagem $K_v3.1$, bem como as ditas benzenossulfonamidas obtidase o uso das mesmas, o qual permite o retardamento da repolarização das membranas, reduzindo a excitabilidade celular e permitindo a atuação no tratamento antitumoral.

TERMO DE CESSÃO DE DIREITOS SOBRE PROPRIEDADE INTELECTUAL

Cedentes: 1. CARLOS ALBERTO ZANUTTO BASSETTO JUNIOR, brasileiro, casado, estudante, inscrito no CPF/MF sob o nº 355.134.578-30, portador do documento de identidade RG nº 42.162.700-1, SSP/SP, residente em Presidente Prudente (SP), na R. Roberto Simonsen, nº 305, Vila Santa Helena, CEP 19060-900; **2. EDUARDO RENÉ PÉREZ GONZÁLEZ**, cubano, solteiro, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 216.230.428-79, portador do documento de identidade RG nº V223273-9, DPF/SP, residente em Presidente Prudente (SP), na R. Roberto Simonsen, nº 305, Vila Santa Helena, CEP 19060-900; **3. CARINA COUTO MARTINS**, brasileira, solteira, estudante, inscrita no CPF/MF sob o nº 384.941.498-14, portadora do documento de identidade RG nº 46.431.680-7, SSP/SP, residente em Presidente Prudente (SP), na R. Roberto Simonsen, nº 305, Vila Santa Helena, CEP 19060-900; **4. WAMBERTO ANTONIO VARANDA**, brasileiro, casado, professor universitário, inscrito no CPF/MF sob o nº 676.996.348-53, portador do documento de identidade RG nº 4.622.600-X, SSP/SP, residente em Ribeirão Preto (SP), na Av. Bandeirantes, nº 3900, Monte Alegre, CEP 14049-900.

Cessionárias: 1. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, devidamente inscrita no CNPJ/MF sob o nº 48.031.918/0001-24, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, São Paulo (SP), CEP 01.049-010; 2. **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP**, autarquia estadual de regime especial, regida por seu Estatuto, aprovado pela Resolução nº 3.461, de 07 de outubro de 1988 e pelo Regimento Geral, aprovado pela Resolução nº 3.745, de 19 de outubro de 1990, com sede na Rua da Reitoria, nº 109, São Paulo (SP), inscrita no CNPJ/MF sob nº 63.025.530/0001-04, neste ato representadas nos termos das procurações outorgadas.

Pelo presente instrumento, nesta e na melhor forma de direito, os Cedentes autorizam as Cessionárias a depositarem o pedido de patente intitulado **"MÉTODO DE OBTENÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS, BENZENOSSULFONAMIDAS E SEU USO"** junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial, cedendo todos os direitos patrimoniais a ele relativos na forma e para os fins do disposto na Lei 9.279 de 14.05.1996 e Lei 8.666 de 21.06.1993, Artigo 111, a título gratuito, sem qualquer restrição quanto à forma, tempo ou lugar, desde já ficando autorizadas quaisquer alterações que venham a ser consubstanciadas em futuras atualizações, modificações ou derivações tecnológicas.

Por ser a expressão da verdade, este documento é firmado na presença de duas testemunhas que também o assinam.

Presidente Prudente, 20 de Setembro de 2016.

Cedentes:

CARLOS ALBERTO ZANUTTO BASSETTO JUNIOR

EDUARDO RENÉ PÉREZ GONZÁLEZ

CARINA COUTO MARTINS

WAMBERTO ANTONIO VARANDA

Cessionárias:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" – UNESP

LEOPOLDO C. ZUANETI
Assessor Jurídico
Agência Unesp de Inovação

Testemunhas:

Keyla Santos Bento

1. Keyla Santos Bento
CPF/MF: 323.669.268-55

Fabíola M. Spiandorello

2. Fabíola de Moraes Spiandorello
CPF/MF: 135.210.278-13