

Importância da Formação Acadêmica na Pesquisa e Inovação no Mundo Corporativo

Cristiano R. W. Guimarães
Diretor, Inovação Radical

USP Agosto 2017

Trajeto



Iniciação Científica (IQ-UFRJ)
1993

Mestrado (IQ-UFRJ)
1998

Doutorado (IQ-UFRJ)
2001



Pós-Doutorado (Yale University)
2005

2014

achē
mais vida para você

1992
Ingresso na Engenharia Química (EQ-UFRJ)

1996
Bacharelado em Engenharia Química (EQ-UFRJ)

2005
Amgen

2007
Pfizer



Conquistas e Impacto

1º Mentor



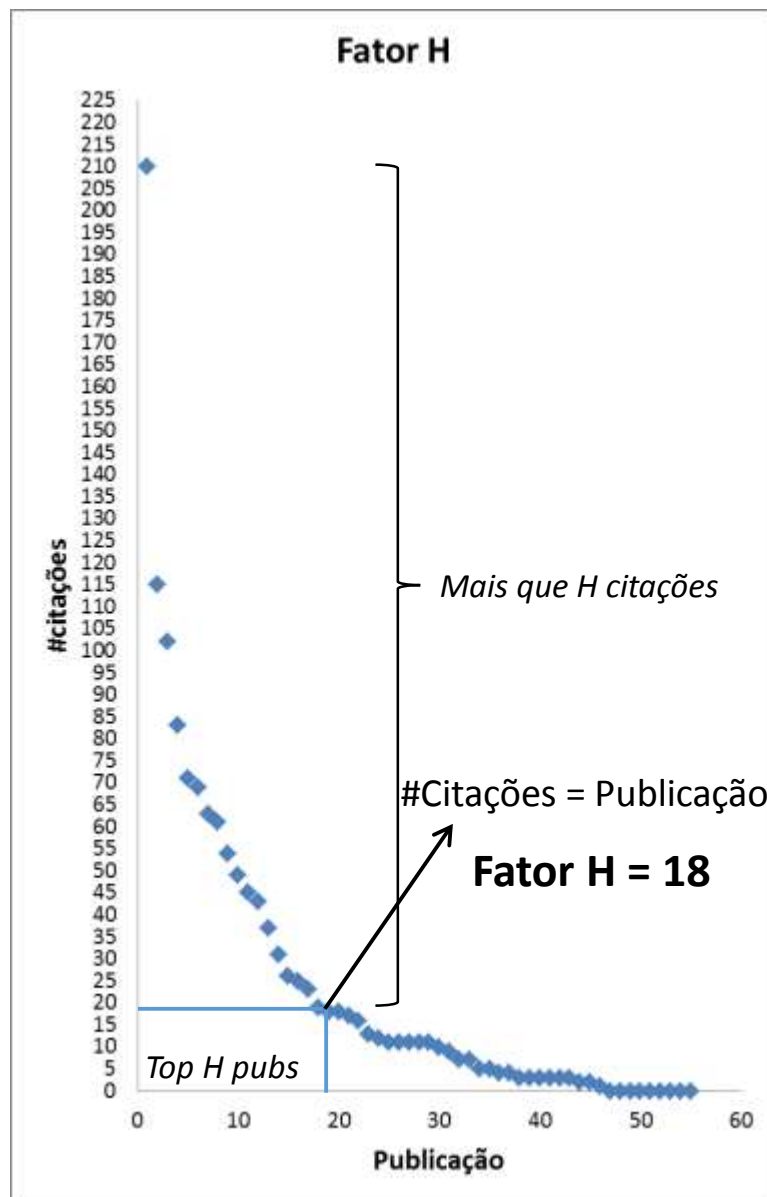
Prof. Ricardo Bicca
Instituto de Química - UFRJ

2º Mentor



Prof. William (Bill) Jorgensen
Chemistry Dept. – Yale University

- Primeiro colocado no curso de entrada da pós-graduação do IQ/UFRJ (1997)
- Melhor aluno de doutorado da pós-graduação IQ/UFRJ – Bolsa Nota 10 FAPERJ (1999)
- 11 publicações em periódicos de alto impacto (J. Am. Chem. Soc., J. Med. Chem.) – pós-doc mais produtivo na história do laboratório
- O-1 visa (Outstanding) – *work visa for individuals with an extraordinary ability in the sciences, education, business, or athletics* (2004 e 2005)



- 57 artigos e patentes, 1500 citações (25 citações/artigo)
- Índices bibliométricos são utilizados na avaliação do desempenho de cientistas, sendo o **fator H** o mais empregado
- O **fator H** reflete tanto a produtividade quanto o impacto dos trabalhos publicados por cientistas
- Em média, acadêmicos nos EUA tem **fator H**:
 - a. 12 – professor associado
 - b. 18 – professor titular
 - c. 45 – *US National Academy of Sciences*

A Iniciação Científica e a Química Computacional

1993 - 1996

1º Mentor



Prof. Ricardo Bicca

Instituto de Química - UFRJ

- Professor Emérito do IQ-UFRJ
- Um dos maiores nomes em Química Computacional do Brasil
- Diversas publicações de grande relevância na área
- Revisor de vários periódicos nas áreas de Química Computacional e Medicinal

- Introdução à Química Computacional
- Organização das idéias e a economia nas palavras – resumos, relatórios e artigos
- Proficiência na Língua Inglesa
- Importância dos Congressos Nacionais e Internacionais

Mestrado e Doutorado

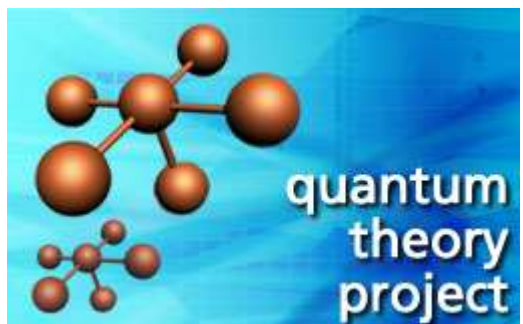
1997 - 2001

1º Mentor



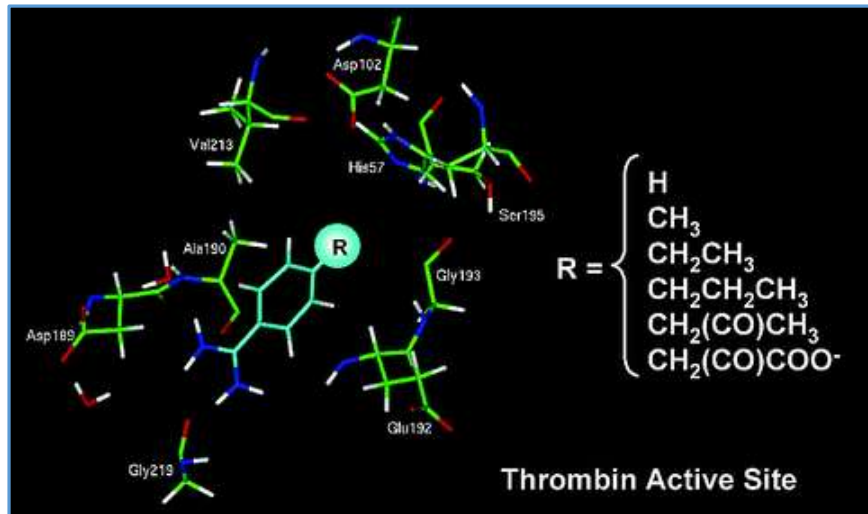
Prof. Ricardo Bicca
Instituto de Química - UFRJ

1995 - *Sanibel Symposium* (Theoretical Chemistry)

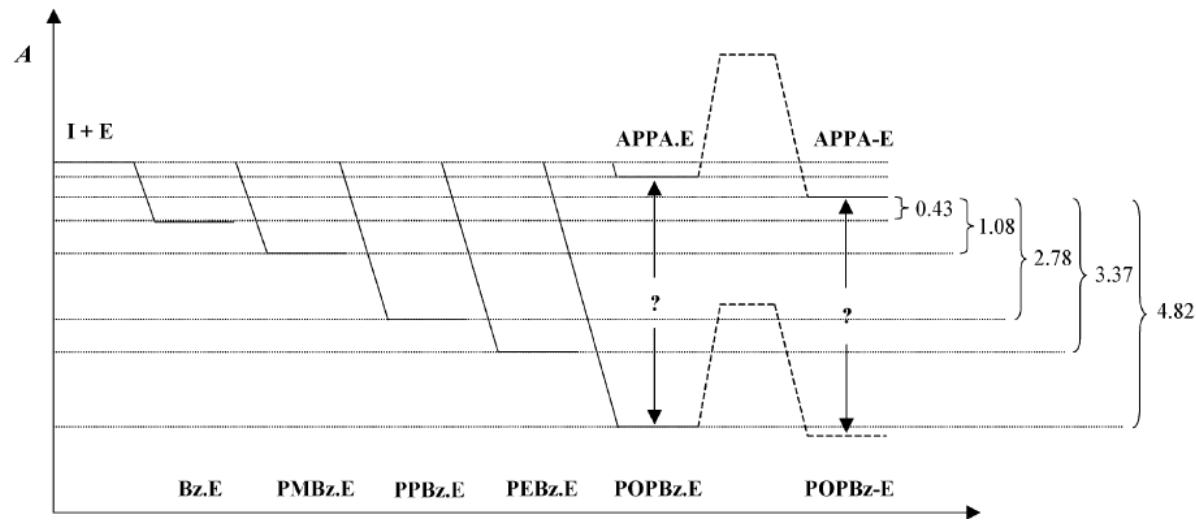


- Domínio dos fundamentos das Termodinâmicas Clássica e Estatística, Química Quântica/Computacional, Química Orgânica/Medicinal
- Leitura de artigos científicos dos “big shots” na área de Química Computacional (2-4 por dia)
- Colaboração e co-orientação

Primeiro Projeto em *Drug Design*

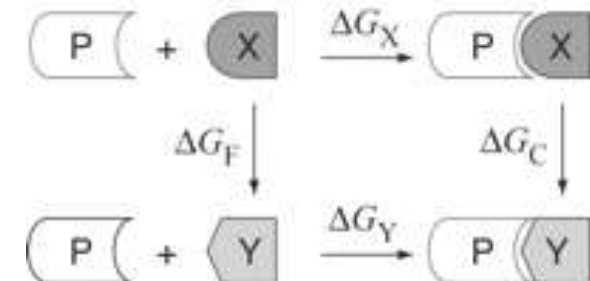


- Trombina é uma serina protease responsável pela coagulação sanguínea
- Inibidores de trombina são eficazes no tratamento e prevenção de desordens trombóticas
- Dabigatran (Pradaxa) aprovado em outubro de 2010



Perturbação de Energia Livre

$$\Delta A = -kT \sum_{l=0}^{n-1} \ln \langle e^{-(U(\lambda_{l+1}) - U(\lambda_l))/kT} \rangle_{\lambda_l}$$



Guimaraes, C. R. W.; Bicca de Alencastro, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4995
 Guimaraes, C. R. W.; Bicca de Alencastro, R. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 466
 Guimaraes, C. R. W.; Bicca de Alencastro, R. *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, *85*, 713

Pós-Doutorado

2001 - 2005

2^o Mentor



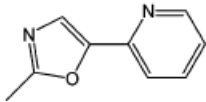
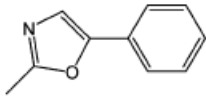
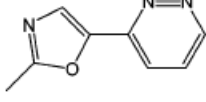
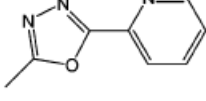
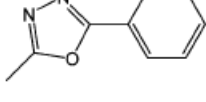
Prof. William (Bill) Jorgensen
Chemistry Dept. – Yale University

http://en.wikipedia.org/wiki/William_L._Jorgensen

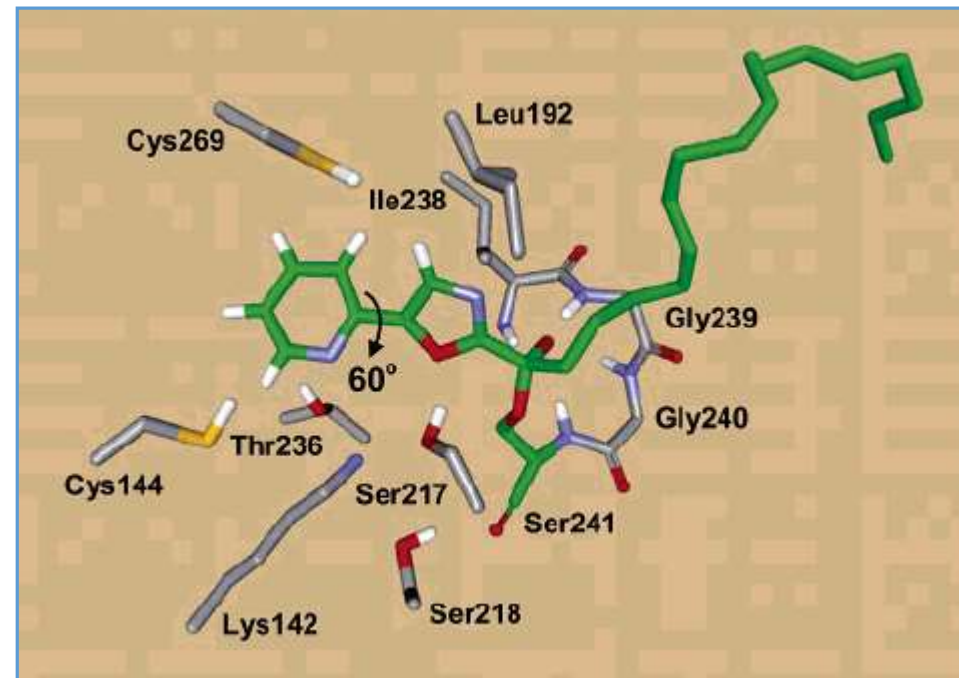
- Considered a pioneer in the field of Computational Chemistry
- Over 370 publications in the field
- Member of the ***U.S. National Academy of Sciences***
- Has been involved in the founding of multiple biotechnology companies
- Develops and sells software to pharmaceutical companies, biotechnology companies, and academic researchers for drug design and other research applications
- Many contributions in the field of Medicinal Chemistry

- Planejar com 1 ano de antecedência
- Independência intelectual
- Conduzir vários projetos simultaneamente
- ***It's all about productivity***

Mais Drug Design

Compound	R	K_i (μM) ^a
1		0.018
2		0.32
3		0.014
4		0.003
5		0.016

- FAAH (Fatty acid amide hydrolase) é uma serina hidrolase responsável pela degradação da anandamida, um agonista canabinoide endógeno, e oleamida, um lipídio indutor de sono
- Inibidores da FAAH produzem analgesia em modelos animais
- Inibidores de FAAH estão em fase clínica para o tratamento de depressão e dor

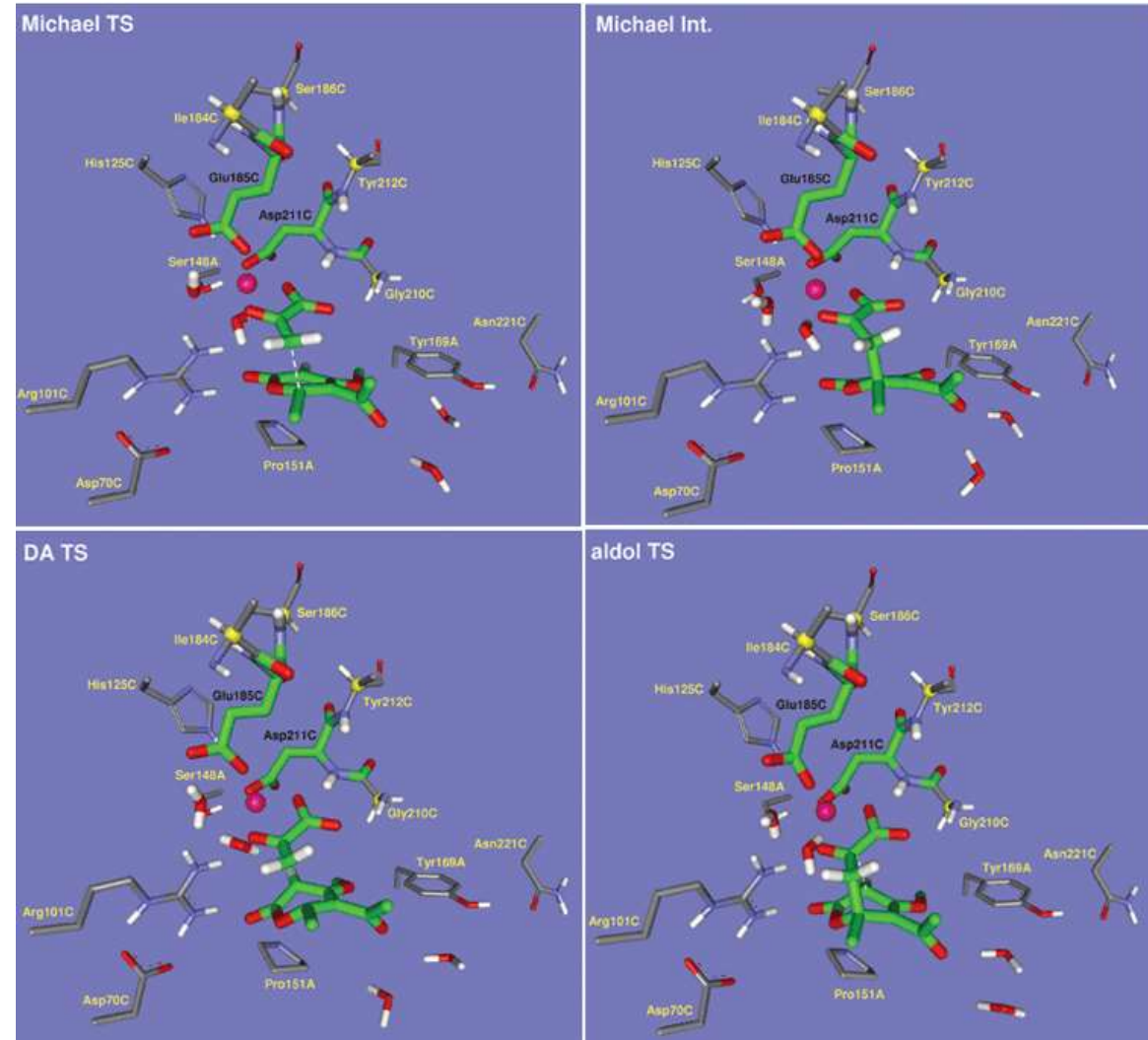
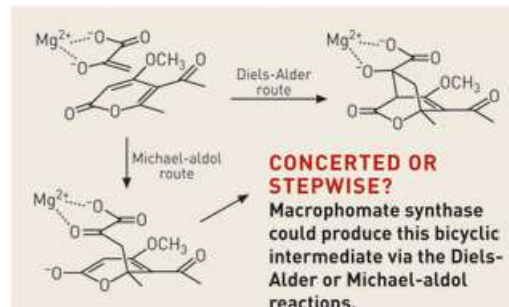
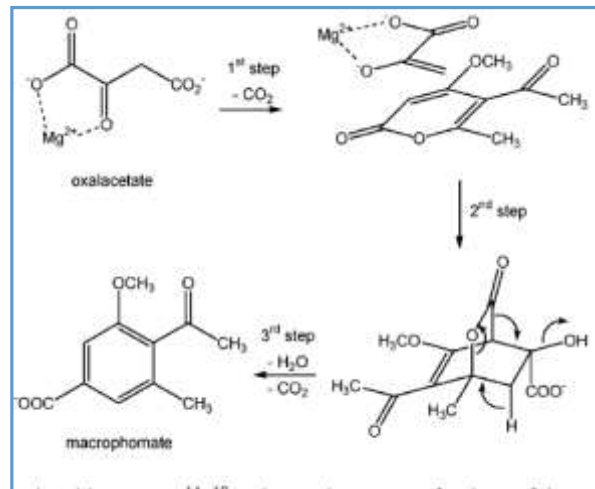


Guimaraes, C. R. W.; Boger, D. L.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17377

Boger, D. L.; Guimaraes, C. R. W. *et al. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1849

Simulação Catálise Enzimática

- Macrofomato sintase (MPS) do fungo patogênico *Macrophoma commelinae* catalisa a transformação dos derivados 2-pirona nos correspondentes análogos do benzoato



Guimaraes, C. R. W.; Udier-Blagovic, M.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3577

Guimaraes, C. R. W. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6892

Guimaraes, C. R. W. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6663

Deu no *Chemical & Enginnering News*

CHEMICAL

& Engineering News

SERVING THE CHEMICAL, LIFE SCIENCES, AND LABORATORY WORLDS

[HOME](#) | [MAGAZINE](#) | [CHEMJOBS](#) | [JOIN ACS](#) | [EMAIL ALERTS](#) | [ADVANCED SEARCH](#)

ARTICLES BY TOPIC

- Latest News
- Business
- Government & Policy
- Science/Technology
- Career & Employment
- ACS News
- View All Topics

BACK ISSUES

2009

SUPPORT


- How to log in
- Contact Us
- Site Map

ABOUT C&EN

- About the Magazine
- How to Subscribe
- How to Advertise
- Chemyclopedia

Latest News RSS Feed

 [What is this?](#)



[Join ACS](#)

Latest News

May 4, 2005

SCIENCE & TECHNOLOGY

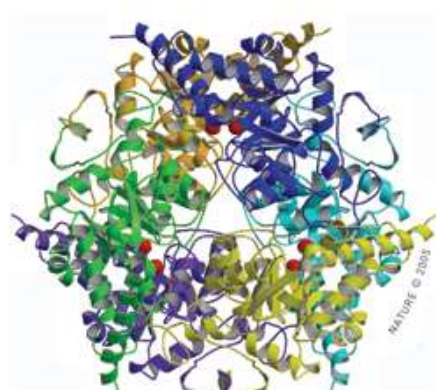
Is The Case For A Diels-Alderase Dead?

New theoretical results cast doubt on whether enzyme relies on well-known pericyclic reaction

[ELIZABETH WILSON](#)

It's natural for chemists to wonder whether the ingenious reactions that have been invented in the laboratory over the past century were actually harnessed millions of years ago by enzymes, nature's complex and powerful catalysts.

Take the case of the 77-year-old Diels-Alder reaction, perhaps the most powerful chemical synthetic tool in use today. A conjugated diene and an alkene or alkyne combine during this reaction to create two carbon-carbon bonds in one concerted step, forming the cyclohexene rings that are ubiquitous in industrial and pharmaceutical chemistry. Is it possible that some enzymes have long been performing this remarkable reaction in the course of their own synthesis of biochemical compounds?



HEXAMER The crystal structure of macrophomate synthase, determined by Oikawa's group, made possible a theoretical study of the enzyme's reaction.

Related Story

[Closer to a Diels-Alderase?](#)
[C&EN, Mar. 17, 2003]

[E-mail the editor](#)

pubs.acs.org/cen/news/83/118/8318escience.html

Ciência na Indústria - Amgen e Pfizer (EUA)

1. MM-GB/SA Rescoring of Docking Poses: Tricks of the Trade.

C. R. W. Guimarães

In "In Silico Drug Discovery and Design: Theory, Methods, Challenges, and Applications", Editor C. Cavasotto, CRC Press, Boca Raton, pp. 293-312 (2015).

2. Discovery of an In Vivo Tool to Establish Proof-of-Concept for MAP4K4-Based Antidiabetic Treatment.

M. Ammirati, S. W. Bagley, S. K. Bhattacharya, L. Buckbinder, A. A. Carlo, R. Conrad, C. Cortes, R. L. Dow, M. S. Dowling, A. El-Kattan, K. Ford, C. R. W. Guimarães et al.

ACS Med. Chem. Lett. 6, 1128-1133 (2015).

3. Toward a Unified Model of Passive Drug Permeation II: The Physicochemical Determinants of Unbound Tissue Distribution with Applications to the Design of Hepatoselective Glucokinase Activators.

A. Ghosh, T.S. Maurer, J. Litchfield, M. V. Varma, C. Rotter, R. Scialis, B. Feng, M. Tu, C. R. W. Guimarães, D. O. Scott.

Drug Metab. Dispos. 42, 1599-1610 (2014).

4. Synthesis of 12-Membered Macrocyclic Templates and Library Analogs for PPI.

J. Chen, F. Rong, B. Shan, Y. Chen, C. R. W. Guimarães et al.

Tetrahedron Lett. 54, 3298-3301 (2013).

5. Preparation of Pyridinyl Pyrimidinyl Piperidine Compounds as GPR119 Modulators for Therapy.

E. Darout, C. R. W. Guimarães, V. Mascitti, K. F. McClure.

PCT Int. Appl. (2013), 40pp. WO2013011402.

6. Enantioselective Hydroarylation of Bridged [3.2.1] Heterocycles: An Efficient Entry into the Homoepibatidine Skeleton.

R. Brawn, C. R. W. Guimarães, K. F. McClure, S. Liras.

Org Lett. 15, 3424-3427 (2013).

7. Design and Synthesis of Diazatricyclodecane Agonists of the G-Protein-Coupled Receptor 119.

E. Darout, R. P. Robinson, K. F. McClure, C. R. W. Guimarães et al.

J. Med. Chem. 56, 301-319 (2013).

8. From Partial to Full Agonism: Identification of a Novel 2,4,5,6-Tetrahydro[3,4-c]Pyrazole as a Full Agonist of the GPR119 Receptor.

K. Futatsugi, V. Mascitti, C. R. W. Guimarães et al.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 23, 194-197 (2013).

9. Identification of Novel Series of Pyrazole and Indole-Urea based DFG-out PYK2 Inhibitors.

S. K. Bhattacharya, G. Aspnes, S. Bagley, C. R. W. Guimarães et al.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 7523-7529 (2012).

10. An Efficient Synthesis of Bridged Heterocycles from an Ir(I) Bis-Amination/Ring-Closing Metathesis Sequence.

R. A. Brawn, C. R. W. Guimarães, K. F. McClure, S. Liras.

Org Lett. 14, 4802-4805 (2012).

11. As Múltiplas Contribuições para a Complexação Proteína-Ligante: Consequências em Drug Design.

C. R. W. Guimarães

Revista Virtual de Química. 4, 348-364 (2012).

12. Structure-Guided Design, Synthesis and Evaluation of Guanine-Derived Inhibitors of the eIF4E mRNA-Cap Interaction.

X. Chen, D. Kopecky, J. Mihalic, S. Jeffries, X. Min, J. Heath, J. Deignan, L. SuJen, Z. Fu, C. R. W. Guimarães, S. Li, S. Johnstone, H. Xu, M. Cardozo, W. Shen, N. Walker, F. Kayser, Z. Wang.

J. Med. Chem. 55, 3837-3851 (2012).

13. Exploring Aromatic Chemical Space with NEAT: Novel and Electronically Equivalent Aromatic Template.

M. Tu, B. Rai, A. M. Mathiowetz, M. Didiuk, J. A. Pfeifferkorn, A. Guzman-Perez, J. Benbow, C. R. W. Guimarães, S. Mente, M. M. Hayward, S. Liras.

J. Chem. Inf. Model. 52, 1114-1123 (2012).

14. Use of 3D Properties to Characterize Beyond Rule-of-5 Property Space for Passive Permeation.

C. R. W. Guimarães, A. M. Mathiowetz, M. Shalaeva, G. Goetz, S. Liras.

J. Chem. Inf. Model. 52, 882-890 (2012).

15. Deconstruction of Activity-Dependent Covalent Modification of Heme in Human Neutrophil Myeloperoxidase by Multistage Mass Spectrometry (MS4).

K. Geoghegan, A. Varghese, X. Feng, A. Bessire, J. Conboy, R. Ruggeri, K. Ahn, S. Spath, S. Filippov, S. Conrad, P. Carpino, C. R. W. Guimarães, F. Vajdos.

Biochemistry 51, 2065-2077 (2012).

16. MM-GB/SA Rescoring of Docking Poses.

C. R. W. Guimarães

In "Methods in Molecular Biology – Computational Drug Discovery and Design", Editor R. Baron, Humana Press, New York, pp. 255-268 (2012).

17. Improving MM-GB/SA Scoring through the Application of the Variable Dielectric Model.

K. Ravindranathan, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, C. R. W. Guimarães

J. Chem. Theory Comput. 7, 3859-3865 (2011).

18. A Direct Comparison of the MM-GB/SA Scoring Procedure and Free-Energy Perturbation Calculations using Carbonic Anhydrase as a Test Case: Strengths and Pitfalls of Each Approach.

C. R. W. Guimarães

J. Chem. Theory Comput. 7, 2296-2306 (2011).

19. Understanding the Impact of the P-loop Conformation on Kinase Selectivity.

C. R. W. Guimarães, B. K. Rai, M. J. Munchhof, S. Liu, J. Wang, S. K. Bhattacharya, L. Buckbinder.

J. Chem. Inf. Model. 51, 1199-1204 (2011).

20. Identification of Potent, Noncovalent Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors.

D. J. Gustin, Z. Ma, X. Min, Y. Li, C. Hedberg, C. R. W. Guimarães, A. C. Porter, M. Lindstrom, D. Lester-Zeiner, G. Xu, T. J. Carlson, S. Xiao, C. Meleza, R. Connors, Z. Wang, F. Kayser.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 21, 2492-2496 (2011).

21. Activation of the GPR119 Receptor: A Conformation-Based Hypothesis for Understanding Agonist Response.

K. F. McClure, E. Darout, C. R. W. Guimarães, M. P. DeNinno, V. Mascitti, M. J. Munchhof, R. P. Robinson, J. Kohrt, A. R. Harris, D. E. Moore, B. Li, L. Samp, B. A. Lefker, K. Futatsugi, D. Kung, P. D. Bonin, P. Cornelius, R. Wang, E. Salter, S. Hornby, A. S. Kalgutkar, Y. Chen.

J. Med. Chem. 54, 1948-1952 (2011).

22. Design and Evaluation of a 2-(2,3,6-trifluorophenyl)Acetamide Derivative as a Potent Agonist of the GPR119 Receptor.

V. Mascitti, K. McClure, C. R. W. Guimarães, B. Stevens, C. Choi, K. A. Farley, M. Munchhof, R. P. Robinson, K. Futatsugi, S. Lavergne, B. A. Lefker, P. Cornelius, P. D. Bonin, R. Wang, A. Kalgutkar, R. Sharma, Y. Chen.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 21, 1306-1309 (2011).

23. Preparation of Ring-Fused Pyrrolidines, Pharmaceutical Compositions Containing Them, and their Use as GPR119 Modulators.

C. R. W. Guimarães, V. Mascitti, K. F. McClure, M. J. Munchhof, R. P. Robinson.

PCT Int. Appl. (2011), 69pp. WO2011036576.

24. Preparation of Pyrimidine Compounds as Therapeutic GPR119 Modulators.

E. Darout, M. P. Deninno, K. Futatsugi, C. R. W. Guimarães, B. A. Lefker, V. Mascitti, K. F. McClure, M. J. Munchhof, R. P. Robinson.

PCT Int. Appl. (2010), 125pp. WO2010128425.

25. Preparation of Pyrimidine Compounds as Therapeutic GPR119 Modulators.

E. Darout, M. P. Deninno, K. Futatsugi, C. R. W. Guimarães, B. A. Lefker, V. Mascitti, K. F. McClure, M. J. Munchhof, R. P. Robinson.

PCT Int. Appl. (2010), 122pp. WO2010128414.

26. Addressing Limitations with the MM-GB/SA Scoring Procedure using the Watermap Method and Free-Energy Perturbation Calculations.

C. R. W. Guimarães, A. M. Mathiowetz.

J. Chem. Inf. Model. 50, 547-559 (2010).

27. Thermodynamic Analysis of mRNA Cap Binding by the Human Initiation Factor eIF4E via Free-Energy Perturbations.

C. R. W. Guimarães, D. J. Kopecky, J. Mihalic, S. Shen, S. Jeffries, S. Thibault, X. Chen, N. Walker, M. Cardozo.

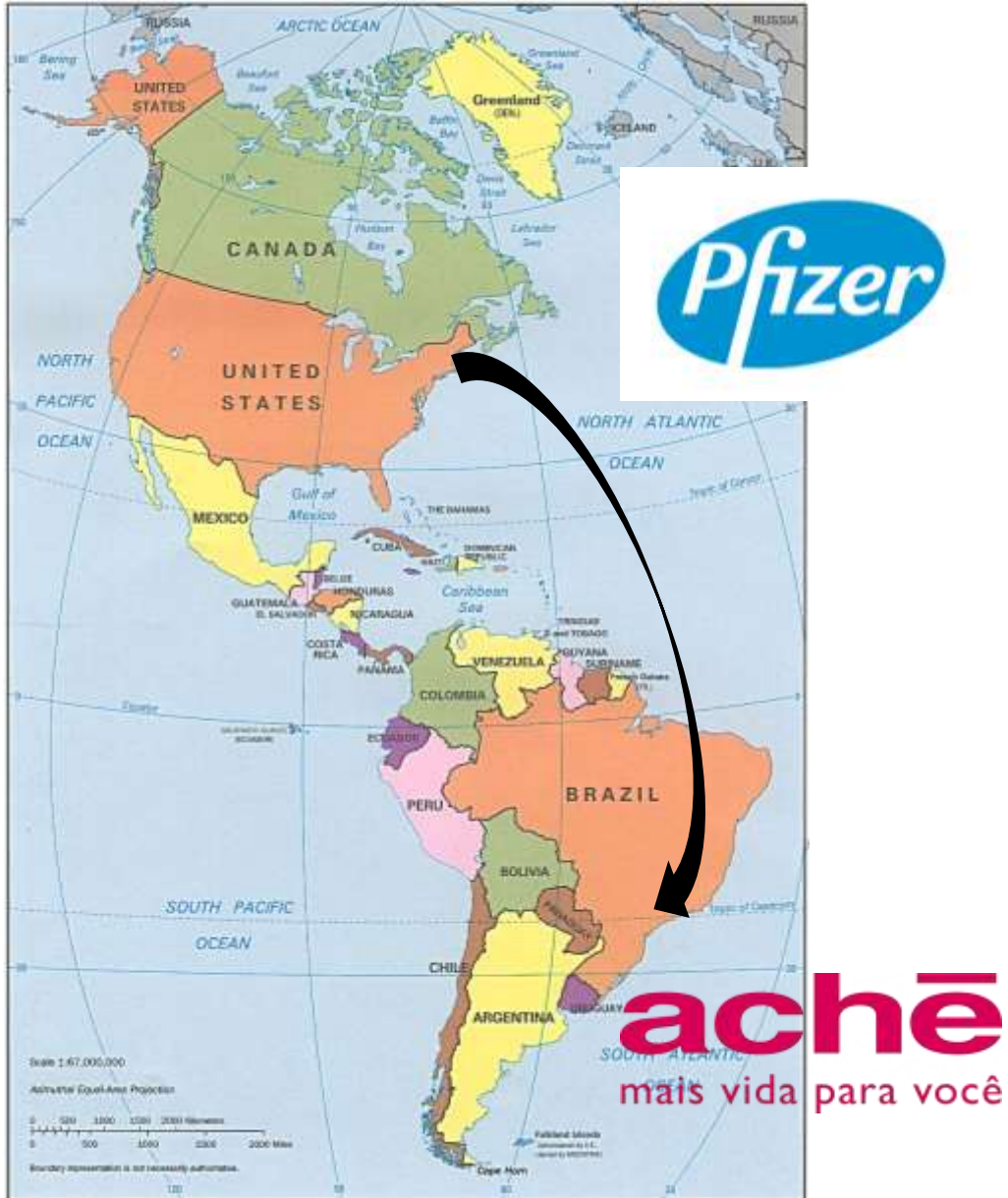
J. Am. Chem. Soc. 131, 18139-18146 (2009).

28. MM-GB/SA Rescoring of Docking Poses in Structure-Based Lead Optimization.

C. R. W. Guimarães, M. Cardozo.

J. Chem. Inf. Model. 48, 958-970 (2008).

Mudança para o Brasil (Cientista → Executivo)



Missão: Inovar

- Demonstrar para empresa como gerar e capturar valor através da Inovação
- Propor novas estratégias, projetos, processos, modelos de parcerias
- Como ajustar o “tecniquês”
- Exemplos

Sobre o Aché



- Companhia de capital privado, 100% nacional, fundada em 1966 por três famílias (Baptista, Siauyls, Depieri)
- Genéricos e similares num portfólio de 316 marcas em 762 SKUs
- 23 especialidades médicas, 132 classes terapêuticas
- 176 programas em desenvolvimento
- 5 BUs: Prescrição, MIP, Dermatologia, Cuidados Especiais, Genéricos
- Líder em prescrição no Brasil pelo 10º ano consecutivo
- 4600 colaboradores (maior força de vendas do Brasil)
- Receita líquida de R\$ 3,0 Bilhões (2017)

Por que Inovar?

CENÁRIO

- Competição por preços e crescimento do *market share* de genéricos;
- Propriedade Intelectual desfavorável para desenvolvimento de genéricos e similares: patentes evergreening, art. 40;
- Crise nas *big pharmas*: custo proibitivo do modelo *blockbuster* (US\$ 1.7 bilhões por droga), *FDA hurdles*, *patent cliff*;
- Foco das multinacionais em poucas áreas terapêuticas: oportunidades nas áreas despriorizadas;
- *Risk and return sharing*: oportunidades para parcerias com *big pharmas*;
- Descentralização de P&D: CROs com *expertise* em distintas fases de desenvolvimento;
- Disponibilidade de capital governamental para investimento em inovação.

VALOR DA INOVAÇÃO

- Geração de Propriedade Intelectual: barreiras de entrada aos concorrentes do Aché;
- Maior ciclo de vida de produtos inovadores;
- Crescimento sustentável da companhia: maior do que o crescimento orgânico;
- Geração de mais oportunidades de *out-licensing* e *co-development* para América Latina, EUA e Europa: retorno mais rápido do investimento;
- Geração/Adição de *know-how* e complexidade aos processos da empresa;
- Aumento dos ativos intangíveis da companhia.

Acheflan[®]

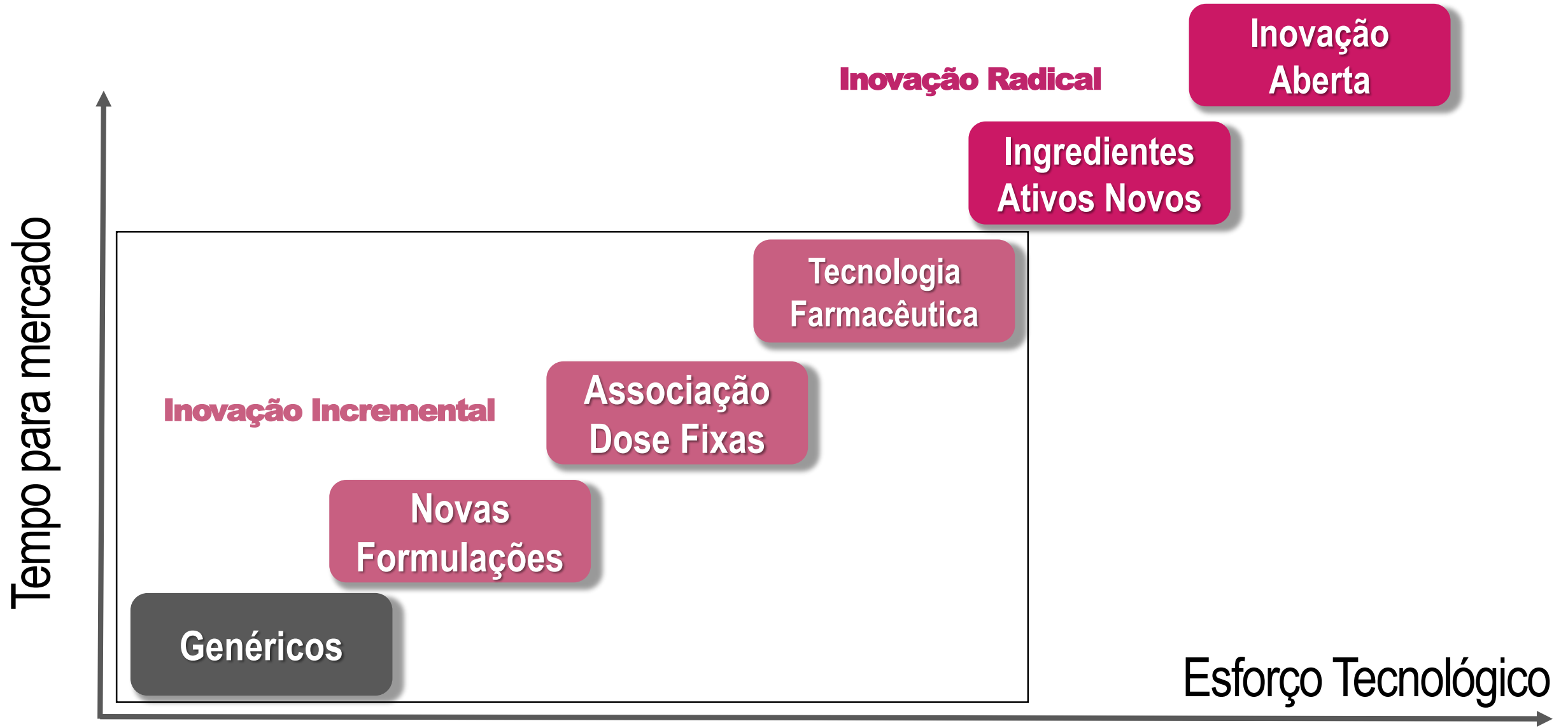
— **Anti-inflamatório
Tópico**

— **Patentes ao
redor do
mundo**

— **Primeiro produto
fruto de inovação
radical 100%
Brasileiro**

— **Licenciado
para 13
países**

Radical X Incremental



Valor da Inovação

Geração de Valor

❖ PROJETOS

- Arelados ao processo de **Ideation** do Aché
- Gestão de Pipeline de Inovação Radical
- Plataformas tecnológicas de alto valor (sintéticos, fitoterápicos) protegidas por patentes

❖ PROCESSOS

- Laboratório de Design e Síntese Molecular
- Estratégia para Bioprospecção
- Translação dos projetos de descoberta para desenvolvimento

❖ PARCERIAS

- *Brasil*
- *Internacional*
- *Inovação Aberta*: Structural Genomics Consortium

Captura de Valor

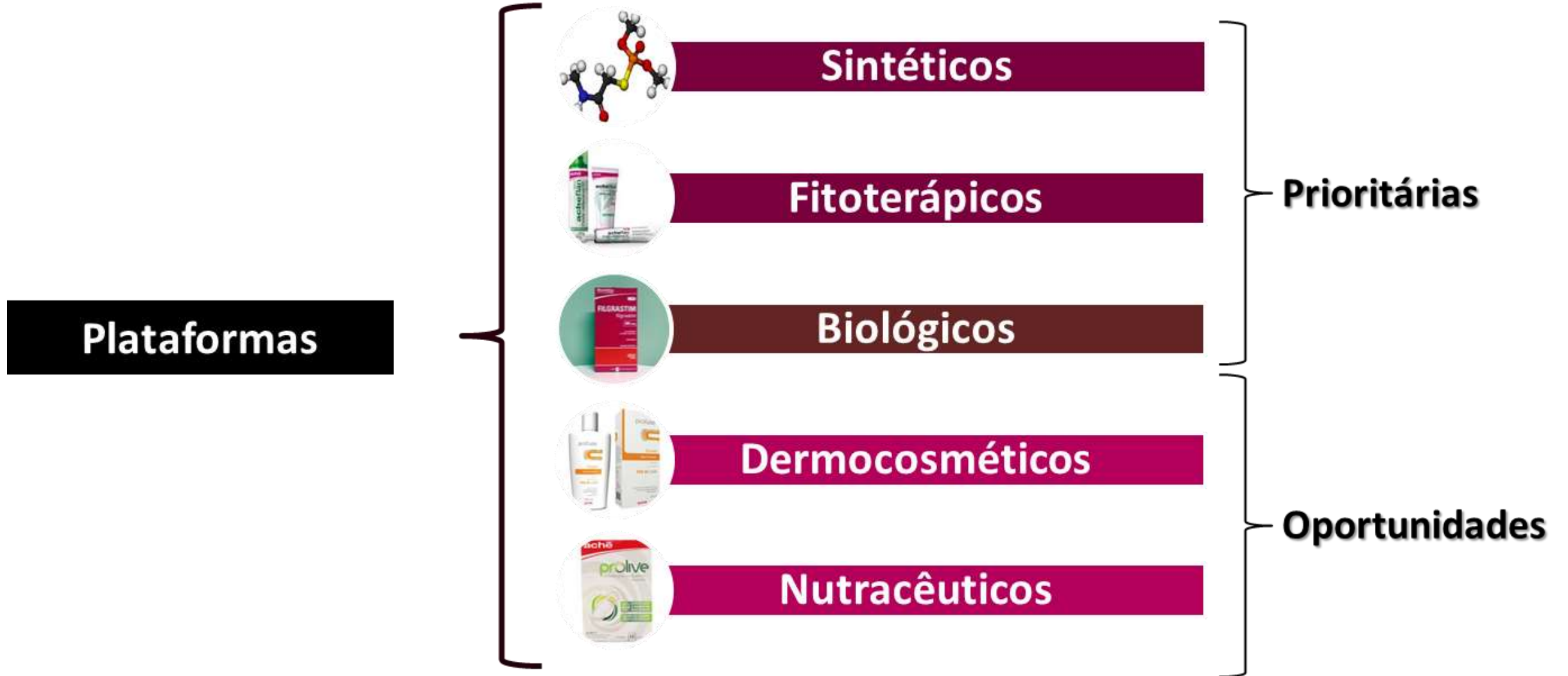
❖ DESENVOLVIMENTO INTERNACIONAL

- Etapas de desenvolvimento seguindo normas de mercados altamente regulados
- *GAP analysis* de projetos para internacionalização

❖ OPORTUNIDADES DE OUT-LICENSING/CO-DESENVOLVIMENTO

- Estruturação de ativos
- Prospecção de parceiros para co-desenvolvimento

Plataformas de Inovação Radical



Gestão de Pipeline - Estratégia

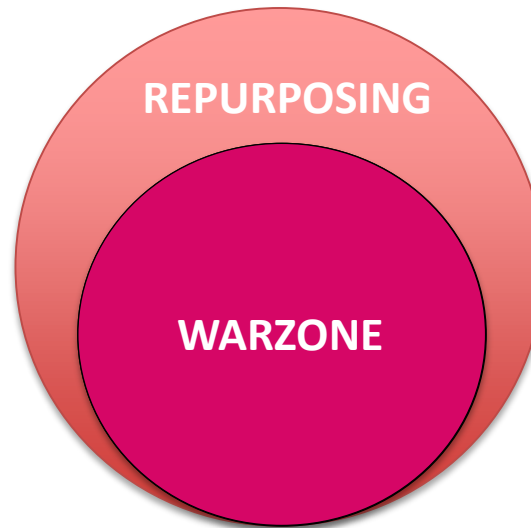
- Inovação ainda engatinha na indústria farmacêutica nacional
- Investimentos limitados, porém crescentes em P&D
- Aché é uma companhia de A a Z em genéricos e similares
- Qual deveria ser nossa estratégia em Inovação Radical? Quão radical deveríamos ser?



**Indicações
terapêuticas
priorizadas**
Biologia estabelecida
“shot on target”

Gestão de Pipeline - Estratégia

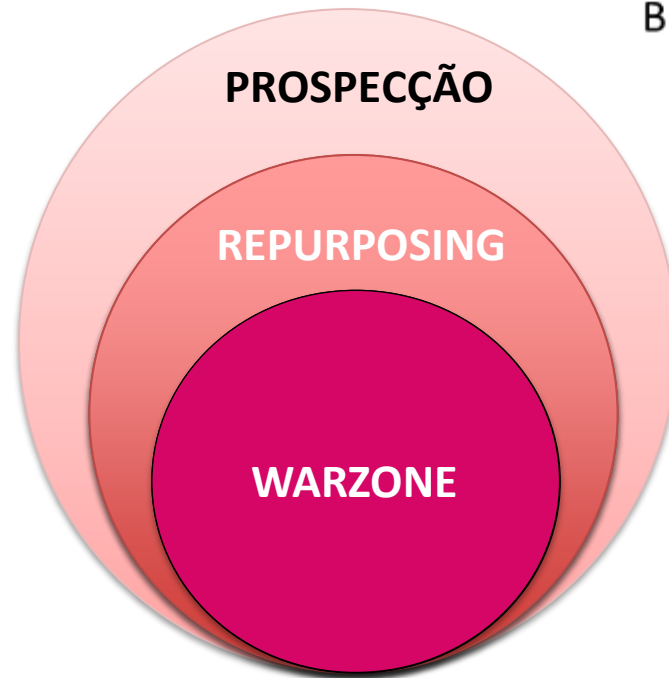
- Inovação ainda engatinha na indústria farmacêutica nacional
- Investimentos limitados, porém crescentes em P&D
- Aché é uma companhia de A a Z em genéricos e similares
- Qual deveria ser nossa estratégia em Inovação Radical? Quão radical deveríamos ser?



Potenciais indicações descobertas durante a condução dos projetos
Biologia estabelecida
“shotgun approach”

Gestão de Pipeline - Estratégia

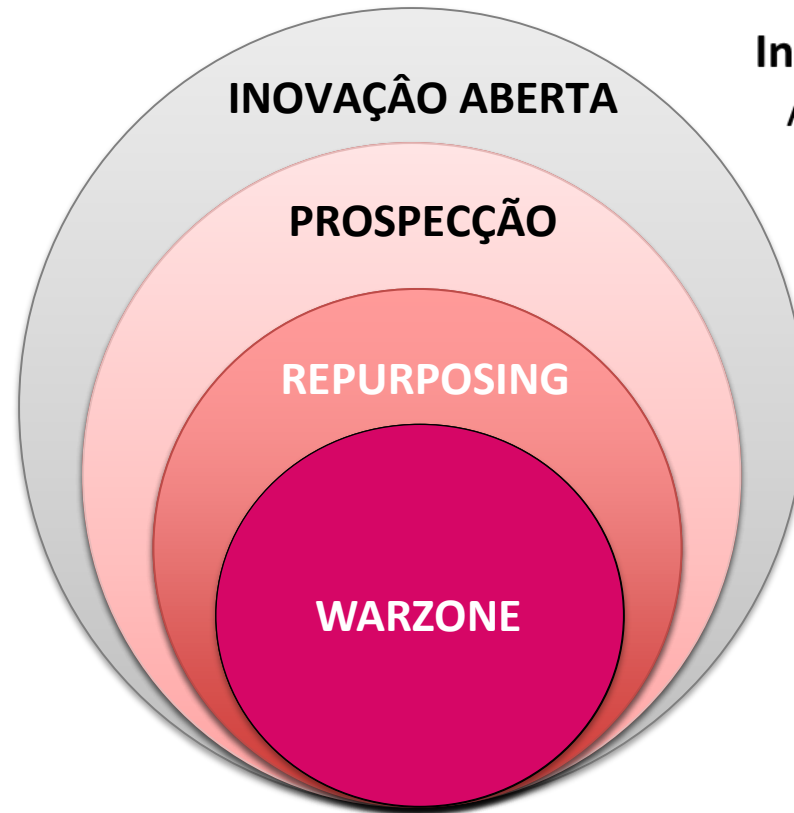
- Inovação ainda engatinha na indústria farmacêutica nacional
- Investimentos limitados, porém crescentes em P&D
- Aché é uma companhia de A a Z em genéricos e similares
- Qual deveria ser nossa estratégia em Inovação Radical? Quão radical deveríamos ser?



Projetos externos
Biologia emergente
“Long shot”

Gestão de Pipeline - Estratégia

- Inovação ainda engatinha na indústria farmacêutica nacional
- Investimentos limitados, porém crescentes em P&D
- Aché é uma companhia de A a Z em genéricos e similares
- Qual deveria ser nossa estratégia em Inovação Radical? Quão radical deveríamos ser?



Inovação em Biologia
Alvos terapêuticos totalmente novos
“Shot in the dark”

Gestão de Pipeline - Estratégia

- Priorizar indicações terapêuticas, mas acima de tudo, estar aberto a oportunidades
- Baseada em plataformas de inovação radical para descoberta de moléculas e extratos – “Molecular Powerhouse”



- Maximizar ROI em inovação e reduzir “strategic attrition”
- Nosso sonho é nos tornarmos uma companhia de A a Z em INOVAÇÃO