Elsevier
Life Science Solution
获取药物研发信息系列主题培训

Jul 2020

Agenda

- 7月8日
  - 15：00-15：10：Elsevier Life Science整体解决方案介绍
  - 15：10-16：30：物质结构/合成信息的获取与精炼
- 7月15日
  - 15：00-16：00：生物活性数据与文献的获取与提炼
- 7月22日
  - 15：00-16：00：化合物毒理药理学文献的获取
- 7月29日
  - 15：00-16：00： Elsevier Life Science整体解决方案数据库使用答疑
- 8月5日
  - 15：00-16：00：如何将Elsevier Life Science整体解决方案贯穿药物研发的全流程

ELSEVIER

Elsevier Life Science整体解决方案

Elsevier 生命科学解决方案

PATHWAY STUDIO

REAXYS Medicinal Chemistry

REAXYS

PHARMAPENDIUM

EMBASE

LIFE SCIENCE SOLUTIONS Text Mining & Data Integration

EMBASE

药物研发的全生命周期的每一个阶段都有专业化的解决方案

ELSEVIER

什么是Reaxys

Reaxys是Elsevier Life Science Solution中基于数据深度提炼的科研信息平台

16.000 期刊
(journals, books and patents)

6000万文献

(Elsevier, ACS, Nature-Springer, Blackwell, Taylor and Francis,etc)

150万专利

WPO, USPO, EPO [≈ mid 70´s >]

PO: JP, KR, CN, TW [2015 >]

2020年将扩展到100家专利机构

38万书的章节

Beilstein, Gmelin,….

ELSEVIER

什么是RMC（Reaxys Medicinal Chemistry）

- RMC是建立在Reaxys平台上的，和药物化学相关数据有关的数据库。
  - 包含真实的，实验确证的，小分子化合物在不同生物体系中的相关实验数据
  - 是市场上最全的，最广泛的小分子生物活性数据库
  - 实验数据源自对学术全文，专利中的相关数据的摘取，以及来自GOSTAR数据库的相关数据，并将二者在底层数据上进行整合。
  - RMC中所提供的文献，包含所有摘录的相关信息和数据，可靠，可信

Patents Origin and starting date

- **>126 600 Patents**
- US : 1971-present
- EP : 1979-present
- WO : 1978-present (English only)
- Patents are coming from the A61K class mainly but not only.

Articles and Journals

- **>5000 Journals Covered**
- **>353 400 Articles**
- From 1980 to Present

Drugable Targets

- **>12 700 Drugable Targets**

什么是Embase

Embase

收录超过8,200期刊 / 3,500万条文献记录！

其中超过 2,900 种期刊在 Medline未收录

包含100%的MEDLINE内容*

对药物、疾病和医疗器械进行深度索引，主题性检索词是MEDLINE的两倍之多

强大的检索功能和过滤器，帮助精确查找最相关的结果

独特的信息管理功能帮助研究人员储存和修改复杂的检索策略，并可以和其他研究人员分享检索策略

独有的超过300万条会议摘要，自2009年开始已经收录超过9000个会议期刊的文摘

涵盖更多非英语类文献

Embase被众多国际性标准制定机构、研究机构推荐

ELSEVIER

什么是PharmaPendium

- PharmaPendium是唯一提供上市药物，临床前与临床，药效，药物安全与药代动力学、药物代谢与转运酶，药物不良反应报告等数据的一站式平台；同时还收录此领域的权威期刊书籍内容，如Meyler副反应大全和Mosby用药参考等，助力药物筛选和研发进程。

FDA & EMA所有的approval package（FDA: 1938年- 今， EMA: 1995年— 今）

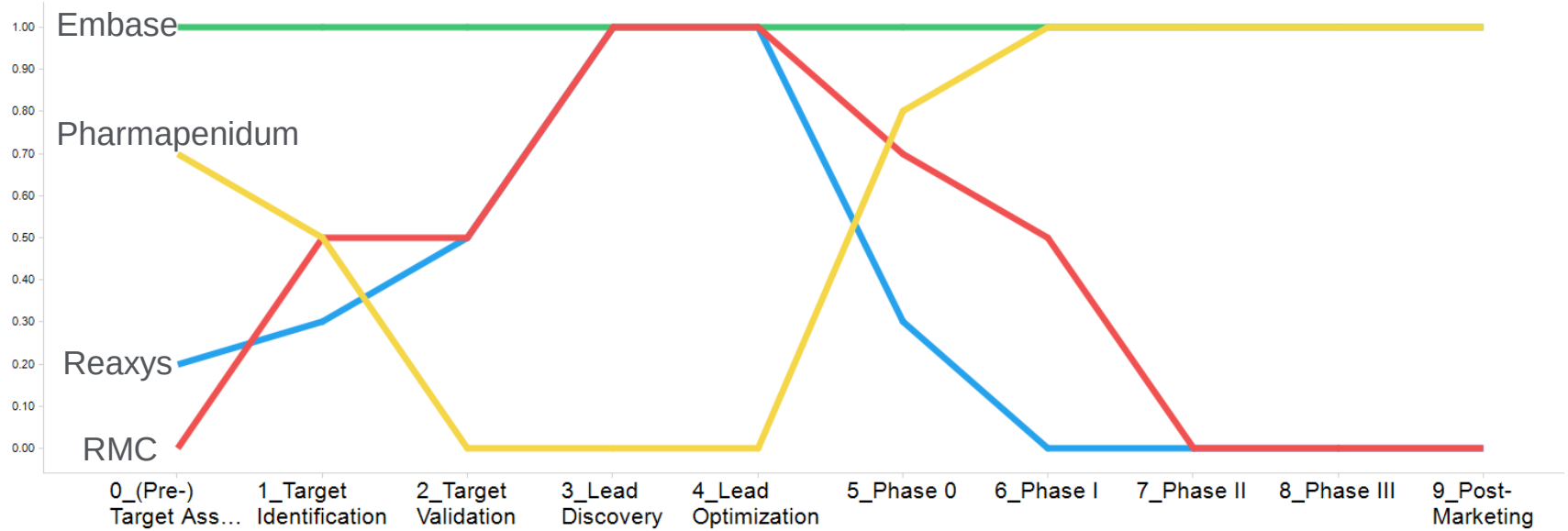
2.29M+ FDA 审评文件	200K+ EMA 审评文件	9.45M+ FDA 药物不良反应报告	673K+ FDA 咨询委员会会议档案

Extracted Data:	PK Module	MET Module	FDA AERS	Efficacy Module	DDI Risk
4450 种药物的可检索信息	1.6M+ 药代动力学信息	305K+ 药物代谢与转运酶信息	1.66M+ 药物安全信息	2.45M+ 药效信息	115K+ 生物活性信息

ELSEVIER

Elsevier 生命科学解决方案在不同药物研发阶段的推荐程度

(Pre-)Target Assessment	Target Identification	Target Validation	Lead Discovery	Lead Optimization	Phase 0	Phase I	Phase II	Phase III	Post-Marketing
• Pharmapenidum • Embase	• Pharmapenidum • Embase • Reaxys • RMC	• Embase • Reaxys • RMC	• Embase • Reaxys • RMC	• Reaxys • RMC • Embase	• Pharmapendium • Reaxys • RMC • Embase	• Pharmapendium • Embase • RMC	• Pharmapendium • Embase	• Pharmapendium • Embase	• Pharmapendium • Embase



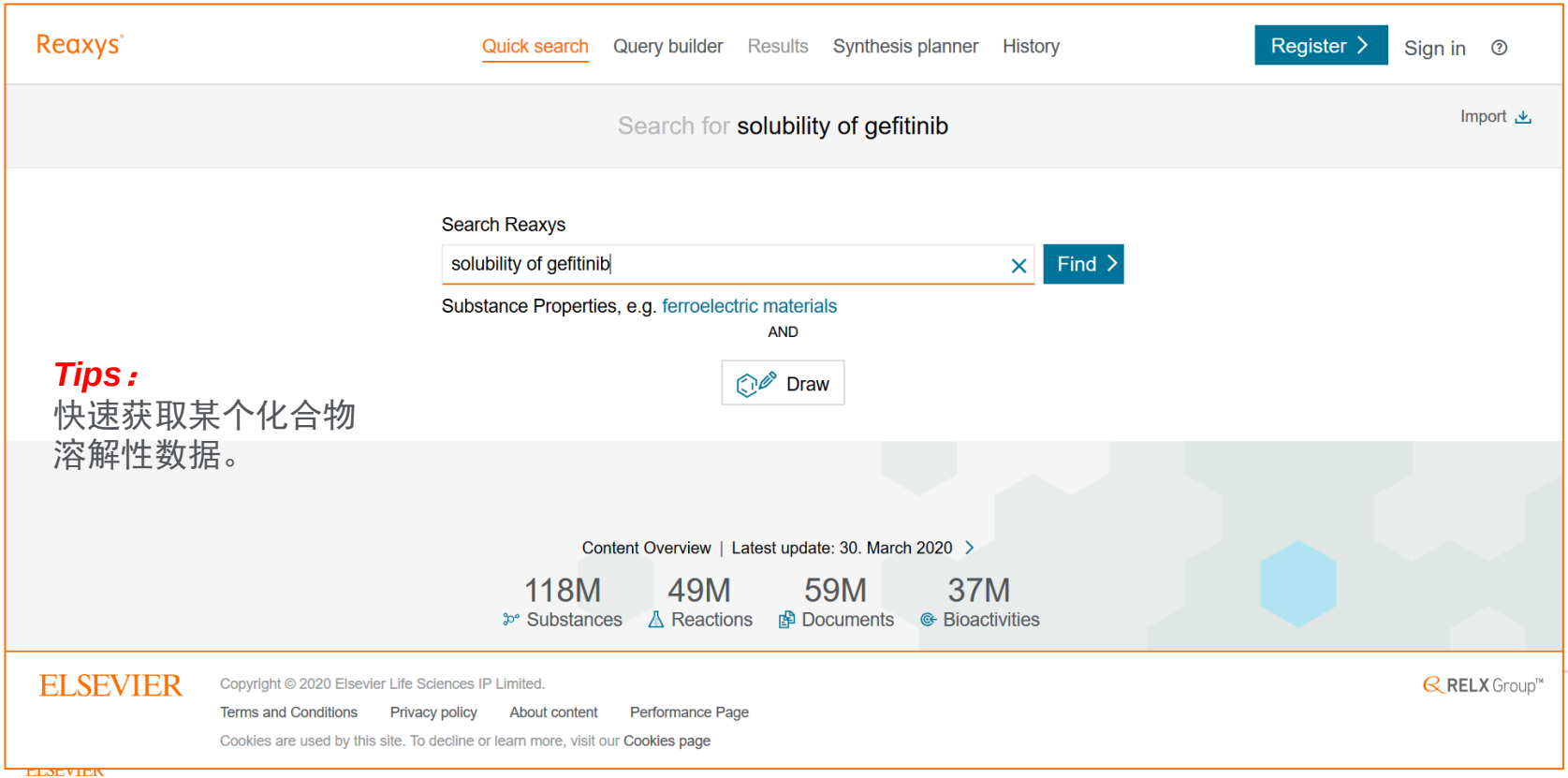
物质结构/合成信息的获取与精炼

涉及：Reaxys

Agenda

- Reaxys中的物质理化性质获取与反向物质查询
- Reaxys中结构面板使用技巧与复杂结构设计
- Reaxys中的反应设计与筛选
- Reaxys中的逆合成模块在全新化合物合成中的应用

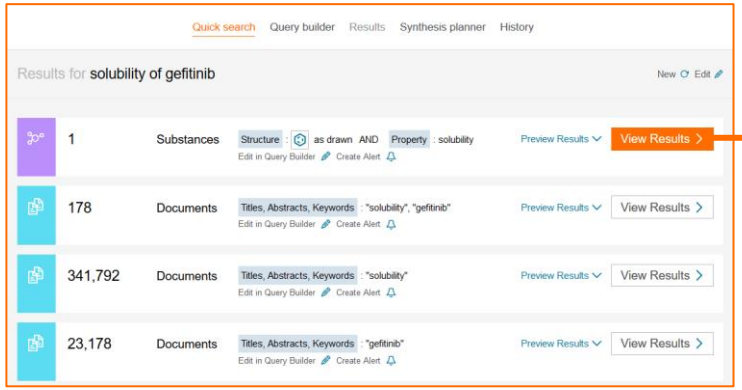
Case 1：快速获取化合物的理化性质

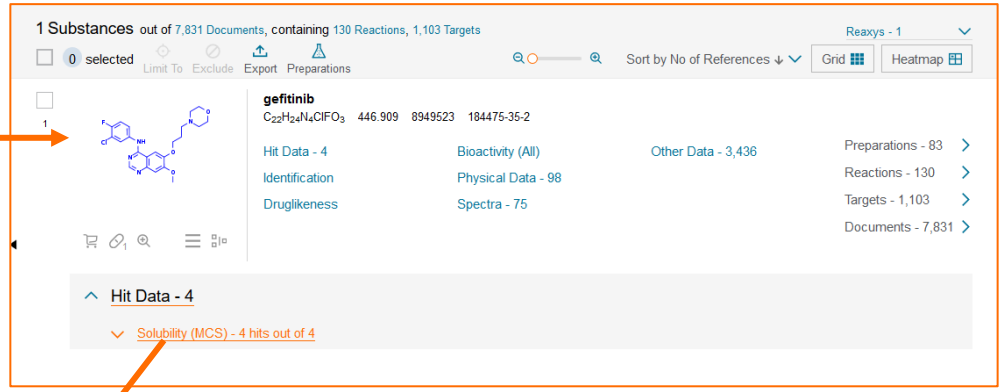


Tips：

快速获取某个化合物溶解性数据。

Reaxys中的结果





抽提的数据包括具体的数值，或者相关的文字性描述

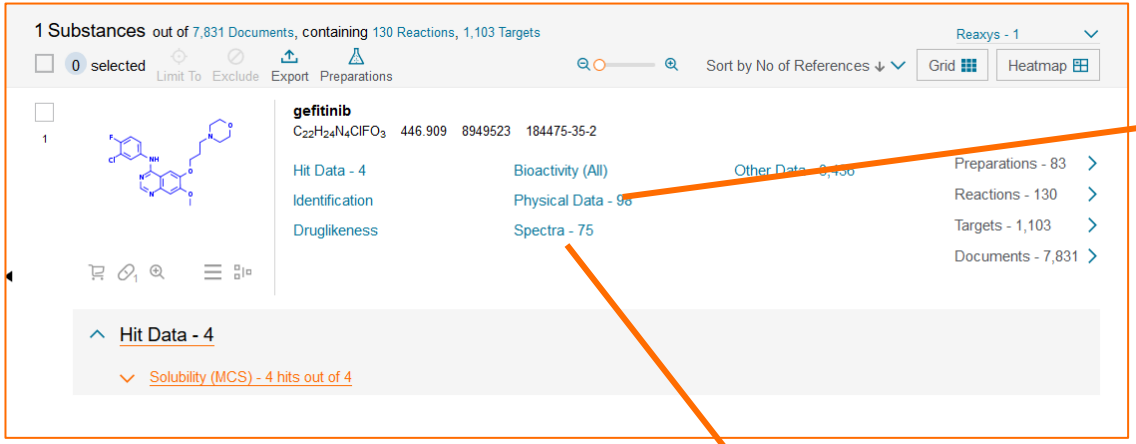
Solubility (MCS) - 4 hits out of 4

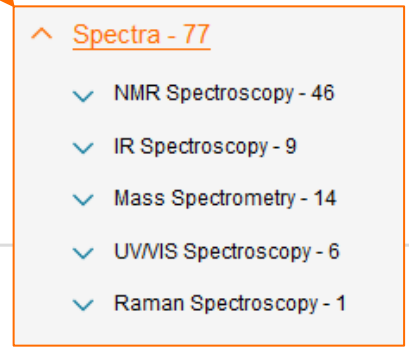
Show/Hide columns

Solubility, g·l-1	Saturation	Temperature (Solubility (MCS)), °C	Solvent (Solubility (MCS))	Location	Comment (Solubility (MCS))	Reference
					freely soluble in DMSO,THP and PEG-400, sparingly soluble in 2-butanol and slightly soluble in 1-butanol, IPA, ethanol,methanol, EG and PG	Alanazi, Abdullah; Alshehri, Sultan; Altamimi, Mohammad; Shakeel, Faiyaz[**Journal of Molecular Liquids**, **2020**, vol. 299, art. no. 112211] Full Text ↗ Details › Abstract ›
					soluble in water and 1-octanol	Wu, Kuen-Da; Chen, Grace Shiahuy; Liu, Jia-Rong; Hsieh, Chen-En; Chern, Ji-Wang[**ACS Medicinal Chemistry Letters**, **2019**, vol. 10, # 1, p. 22 - 26] Full Text ↗ Cited 1 times ↗ Details › Abstract ›
0.009832	in pure solvent	25	water	supporting information		Wang, Xin-Xin; Tian, Fei-Yang; Liu, Ming; Chen, Kai; Zhang, Yun-Qian; Zhu, Qian-Jiang; Tao, Zhu[**Tetrahedron**, **2019**, vol. 75, # 37, art. no. 130488] Full Text ↗ Details › Abstract ›
0.0021	in pure solvent	20	water			Zhao, Feng; Lin, Zhaohu; Wang, Feng; Zhao, Weili; Dong, Xiaochun[**Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, **2013**, vol. 23, # 19, p. 5385 - 5388] Full Text ↗ Cited 22 times ↗ Details › Abstract ›

ELSEVIER

Reaxys中化合物更多的理化性质



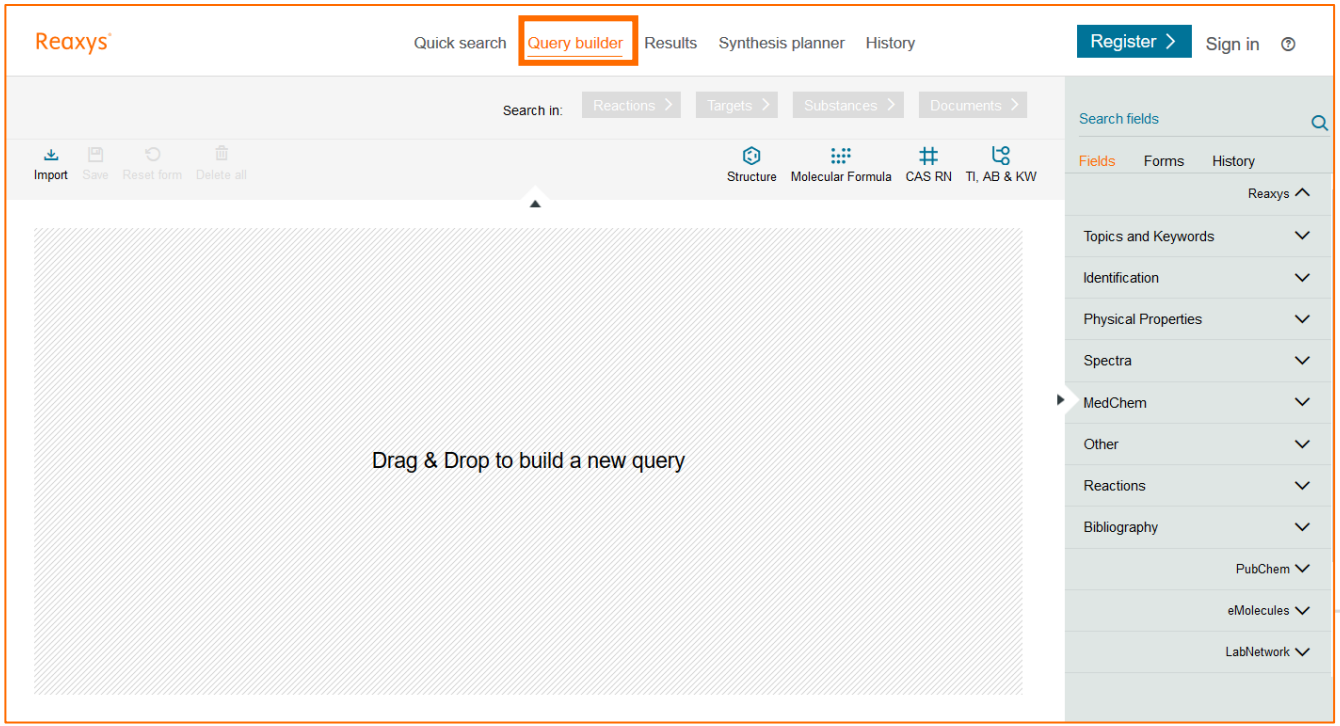


直接获取化合物的理化性质或者谱图数据

ELSEVIER

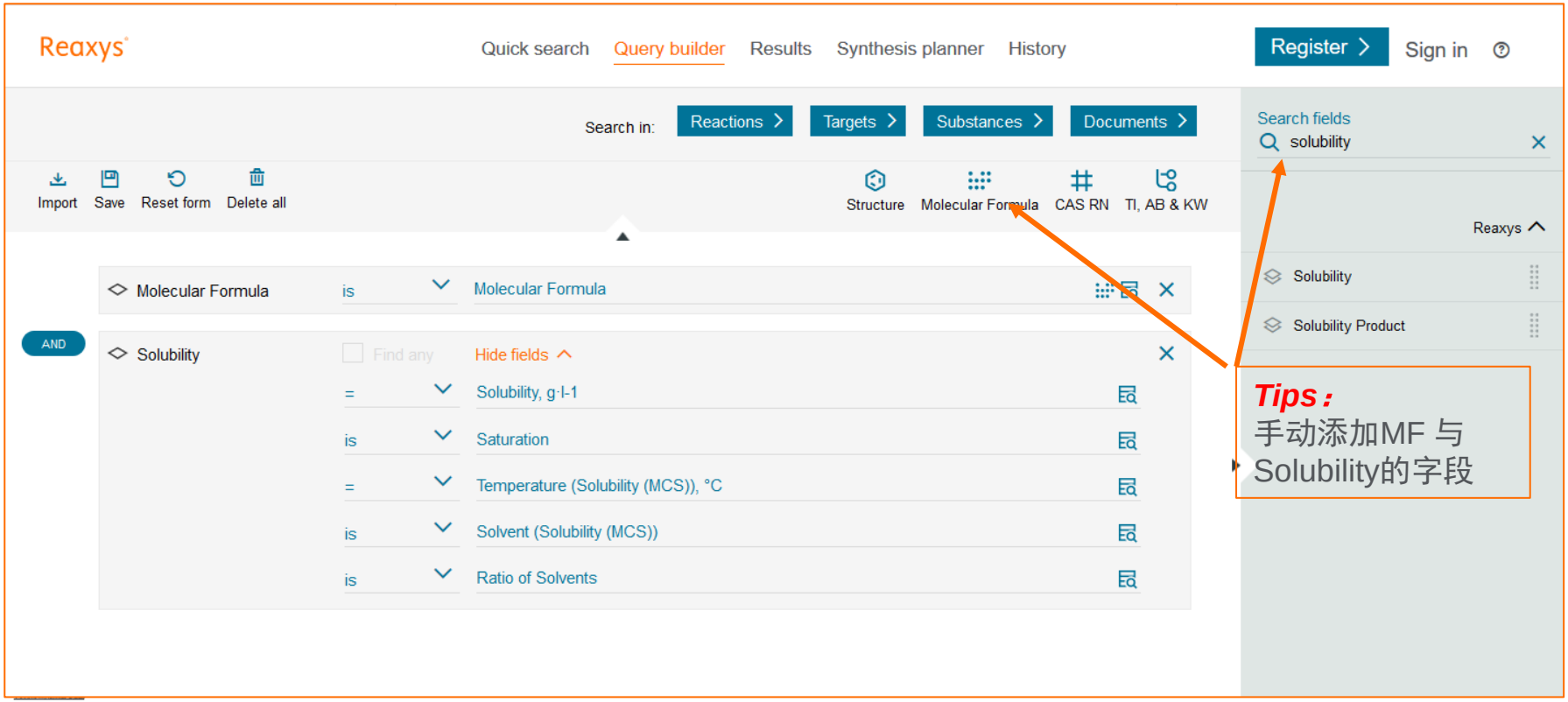
Case 2：理化性质的高级应用

- 获取KCl在乙醇中的溶解度

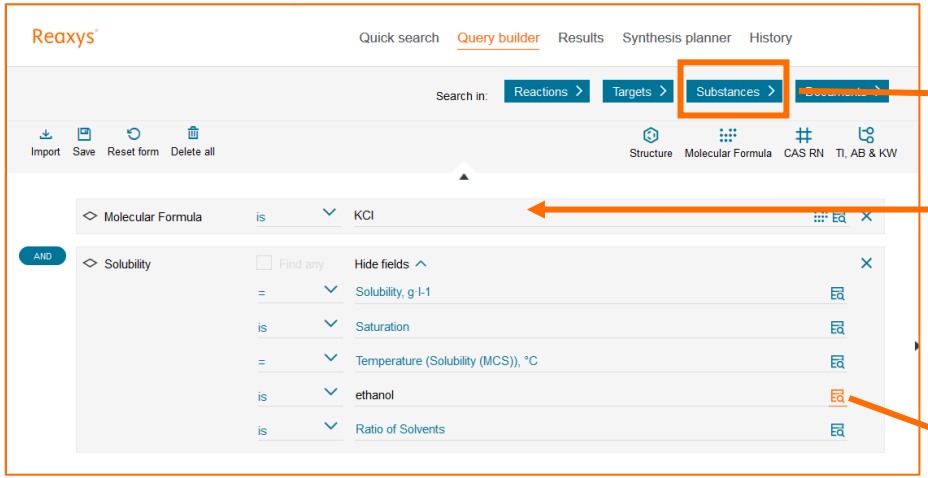


Reaxys中的Query Builder可以按照一定的规则构建检索式，Reaxys一共提供180+字段和字段组，科研人员可以自由的对这些字段和字段组进行组合，同时Reaxys也根据一些常见的需求，内置了多种检索策略模板，如“天然产物”，“hERG”等

检索策略的构建


Reaxys
Quick search
Query builder
Results
Synthesis planner
History
Register
Sign in
Search in:
Reactions
Targets
Substances
Documents
Import
Save
Reset form
Delete all
Structure
Molecular Formula
CAS RN
TI, AB & KW
Molecular Formula
is
Molecular Formula
AND
Solubility
Find any
Hide fields
=
Solubility, g·l-1
is
Saturation
=
Temperature (Solubility (MCS)), °C
is
Solvent (Solubility (MCS))
is
Ratio of Solvents
Search fields
solubility
Reaxys
Solubility
Solubility Product
Tips：
手动添加MF 与
Solubility的字段

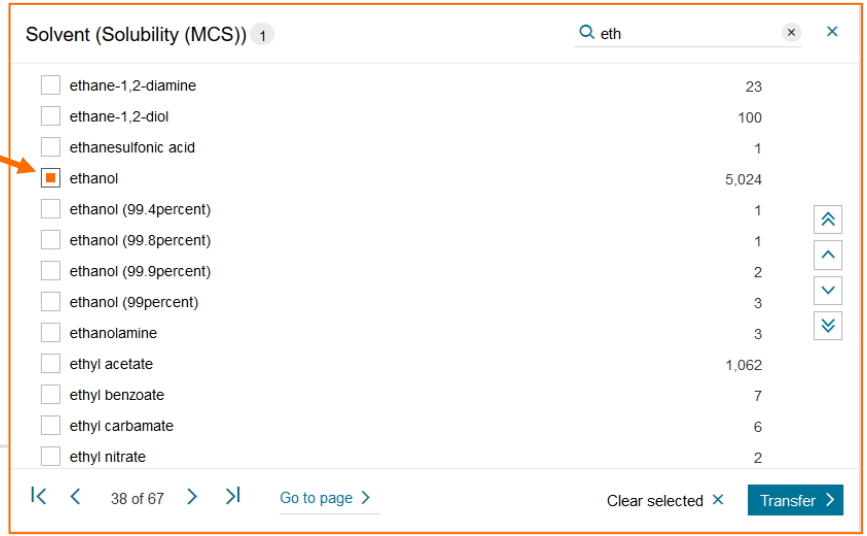
条件的输入



Step3：进行物质检索

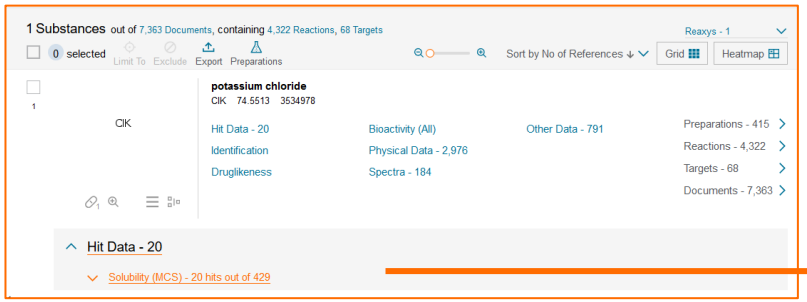
Step1：输入分子式KCl

Step2：在溶剂一块选择乙醇



ELSEVIER

最后的结果



Reaxys直接给出具体的数据和数据的文献出处，其实也可以设定更多的条件，如温度.....

Solubility (MCS) - 20 hits out of 429

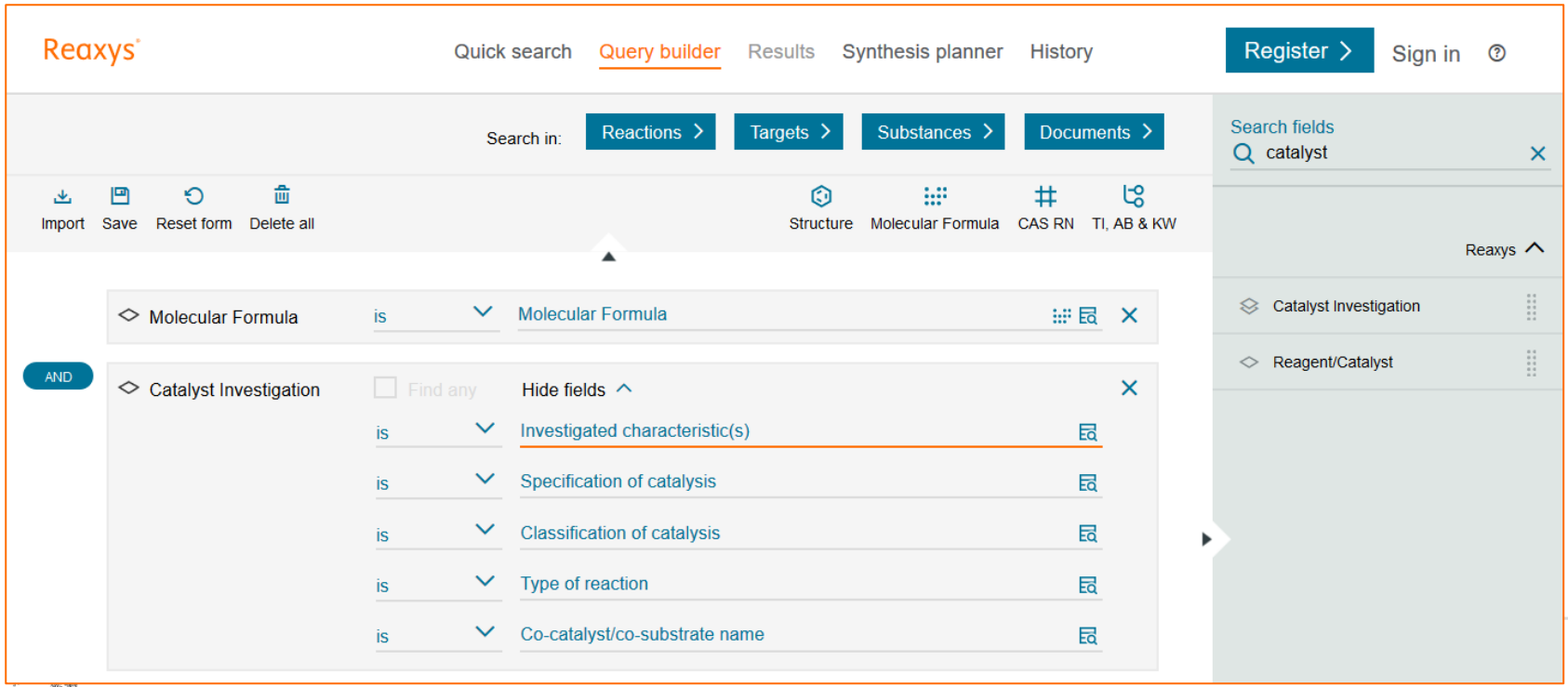
Show/Hide columns

Solubility, g·l-1	Temperature (Solubility (MCS)), °C	Solvent (Solubility (MCS))	Comment (Solubility (MCS))	Reference
	20	ethanol	Solubility: 0.012 mol/kg solvent	El-Dossoki[**Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical**, **2005**, vol. 44, # 8, p. 1594 - 1596] Full Text Cited 6 times Details Abstract
	25	ethanol	Solubility: 0.025 mol/kg solvent	El-Dossoki[**Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical**, **2005**, vol. 44, # 8, p. 1594 - 1596] Full Text Cited 6 times Details Abstract
	30	ethanol	Solubility: 0.037 mol/kg solvent	El-Dossoki[**Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical**, **2005**, vol. 44, # 8, p. 1594 - 1596] Full Text Cited 6 times Details Abstract
	35	ethanol	Solubility: 0.043 mol/kg solvent	El-Dossoki[**Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical**, **2005**, vol. 44, # 8, p. 1594 - 1596] Full Text Cited 6 times Details Abstract
0.320571		ethanol		Abakshin, V. A.; Eliseeva, O. V.; Krasnoperova, A. P.; Lebedeva, L. T.; Krestov, G. A.[**Doklady Physical Chemistry**, **1991**, vol. 317, p. 303 - 306][**Dokl. Phys. Chem. (Transl. of Dokl. Akad. Nauk.)**, **1991**, vol. 317, p. 1140 - 1143] Full Text Details
	20	ethanol	Solubility: 1.270E0 mol/1000mol solvent	Kirn; Dunlap[**Journal of the American Chemical Society**, **1931**, vol. 53, p. 393] Full Text Details
	45	ethanol	Solubility: 1.277E0 mol/1000mol solvent	Kirn; Dunlap[**Journal of the American Chemical Society**, **1931**, vol. 53, p. 393] Full Text Details

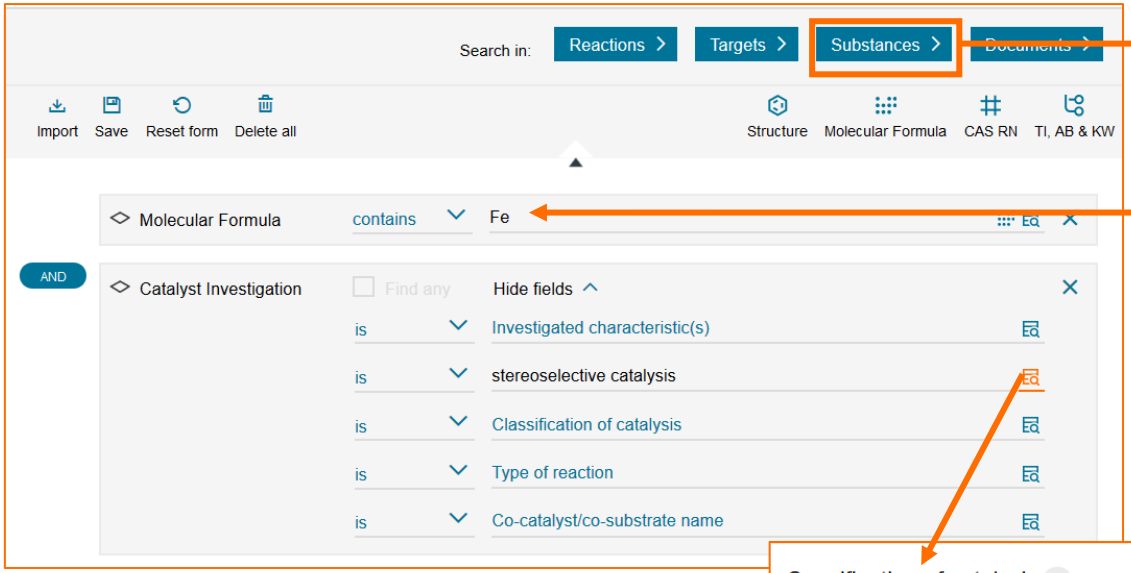
ELSEVIER

Case 3: 反向物质查询

- 检索可用于立体选择性催化的含Fe的催化剂

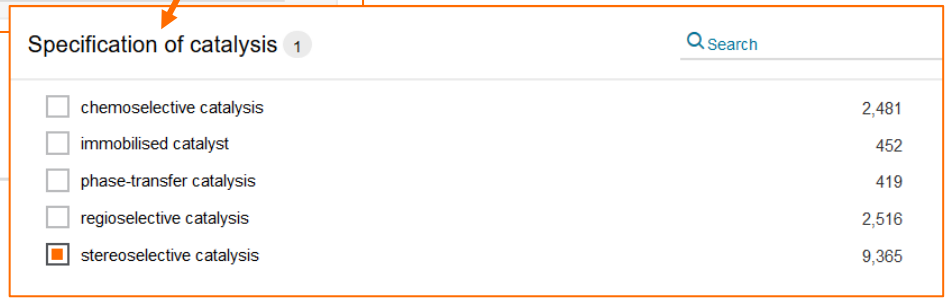


条件的输入



Step3：进行物质检索

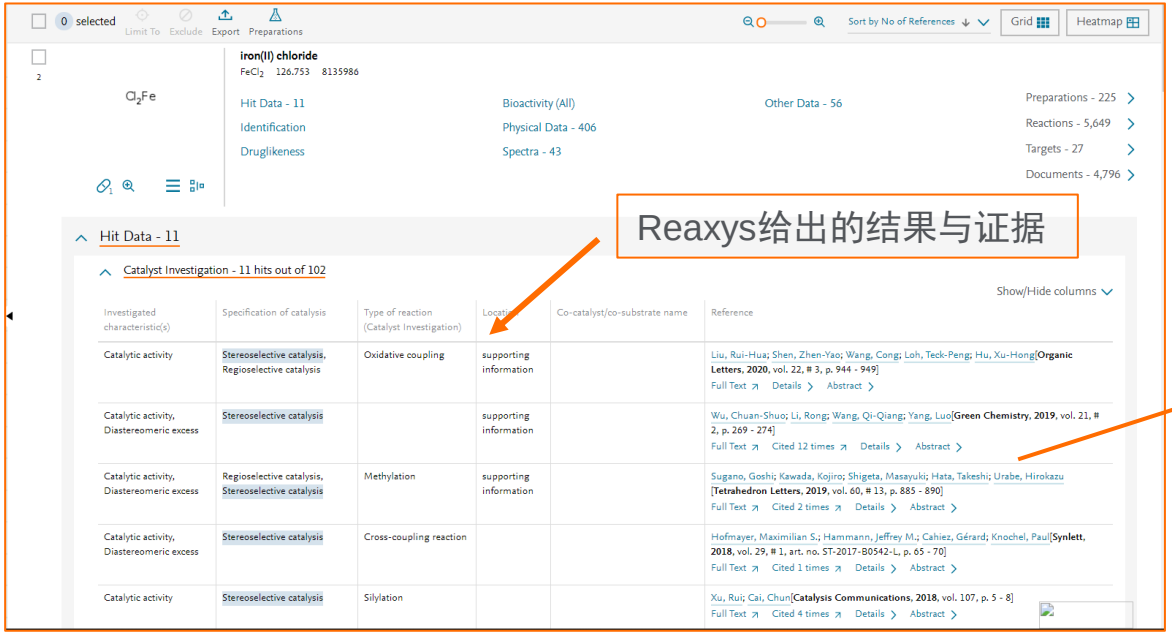
Step1：输入分子式Fe，并将逻辑关系改成“Contains”，即只要分子式中包含Fe，就检索出来



Step2：Specification of Catalysis部分选择
立体选择性催化

ELSEVIER

最后的结果

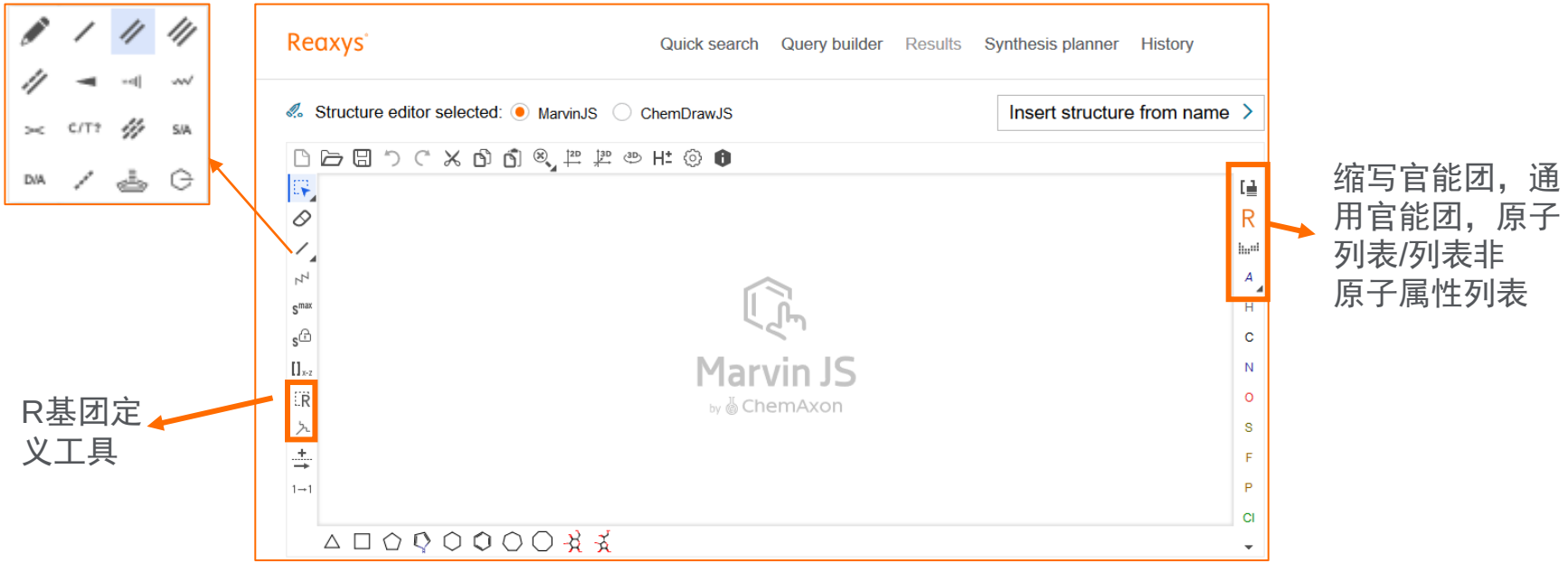


Reaxys给出的结果与证据

Agenda

- Reaxys中的物质理化性质获取与反向物质查询
- Reaxys中结构面板使用技巧与复杂结构设计
- Reaxys中的反应设计与筛选
- Reaxys中的逆合成模块在全新化合物合成中的应用

Reaxys中的结构面板



一些常见的功能使用视频

常用功能	视频链接
最基本功能	https://www.bilibili.com/video/av92474230
不定位键	https://www.bilibili.com/video/av92568326
通用/缩写官能团	https://www.bilibili.com/video/av92474816
原子列表与列表非	https://www.bilibili.com/video/av92571129
R基团定义	https://www.bilibili.com/video/av92569854
原子锁定与环锁定	https://www.bilibili.com/video/av92833557
G Group与通用原子	https://www.bilibili.com/video/BV1Tp4y1y7SS
原子属性列表	https://www.bilibili.com/video/BV1B54y197G6
盐，自由基，同位素	https://www.bilibili.com/video/BV1pg4y1z7AB

可以扫二维码进群，PPT会分享到群里面

该二维码7天内(7月15日前)有效，重新进入将更新

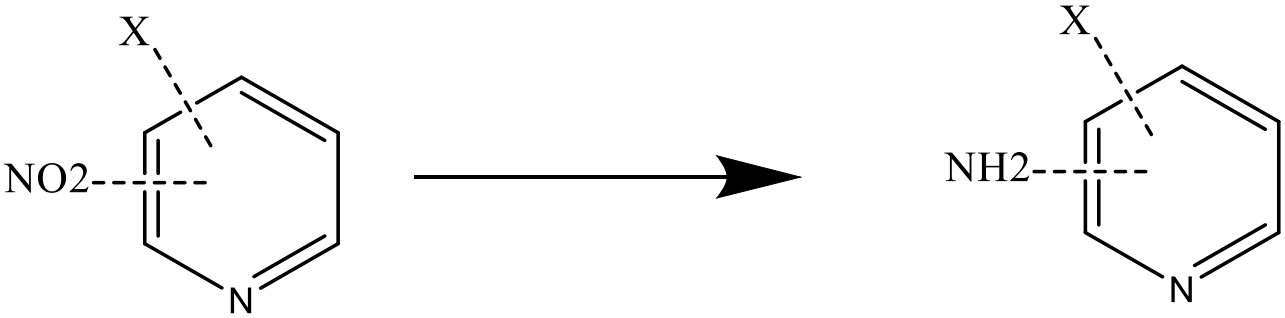
ELSEVIER

Agenda

- Reaxys中的物质理化性质获取与反向物质查询
- Reaxys中结构面板使用技巧与复杂结构设计
- Reaxys中的反应设计与筛选
- Reaxys中的逆合成模块在全新化合物合成中的应用

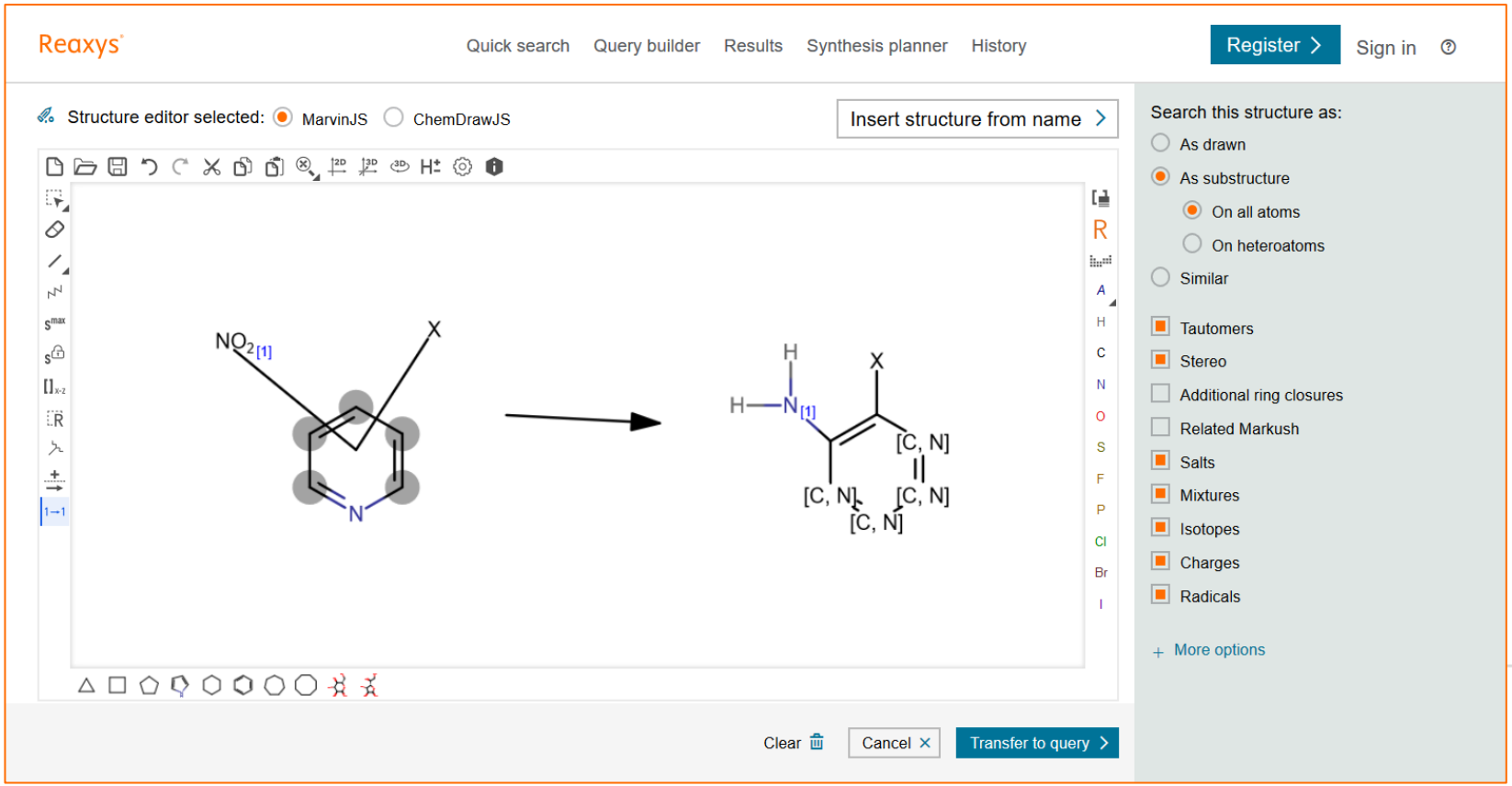
Case 4：结构中有特殊需求的反应定义

- 检索以下反应
  - 吡啶环上存在一个硝基，一个卤素，且这两个官能团处于邻位
  - 反应过后硝基还原成氨基
  - 定义难点：如果确保NO2和卤素处于邻位

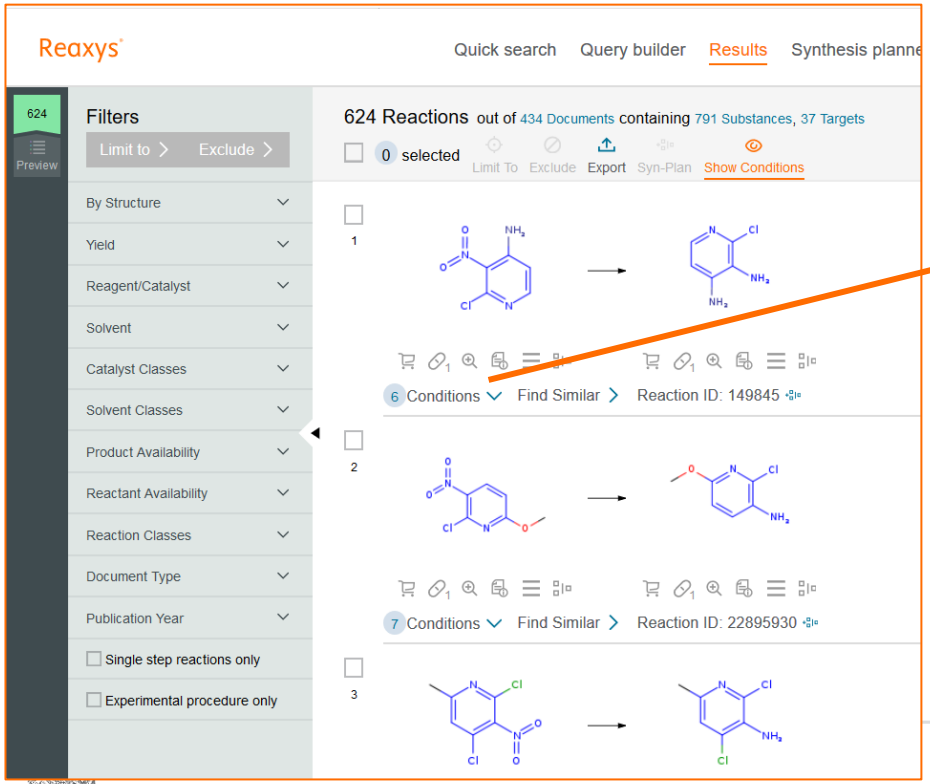


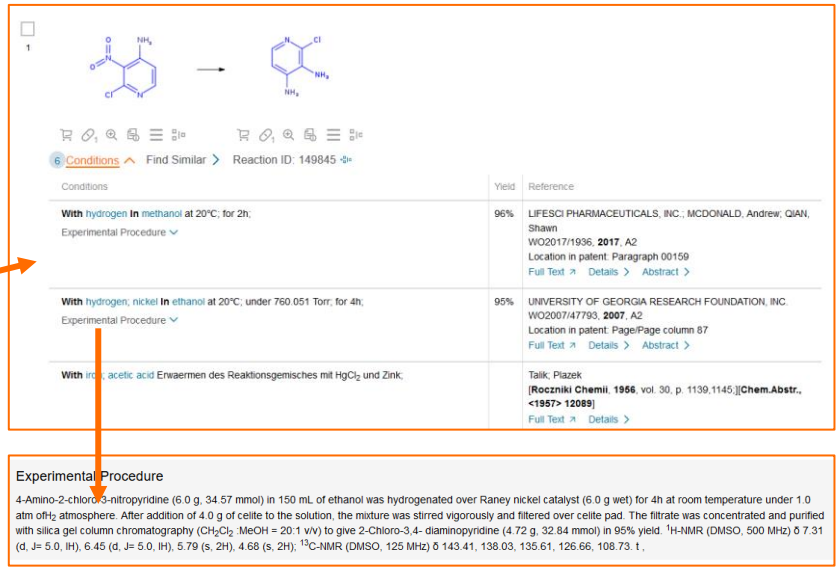
视频操作过程：
https://www.bilibili.com/video/BV1ua4y147q2

Reaxys中的结构定义



最后的结果



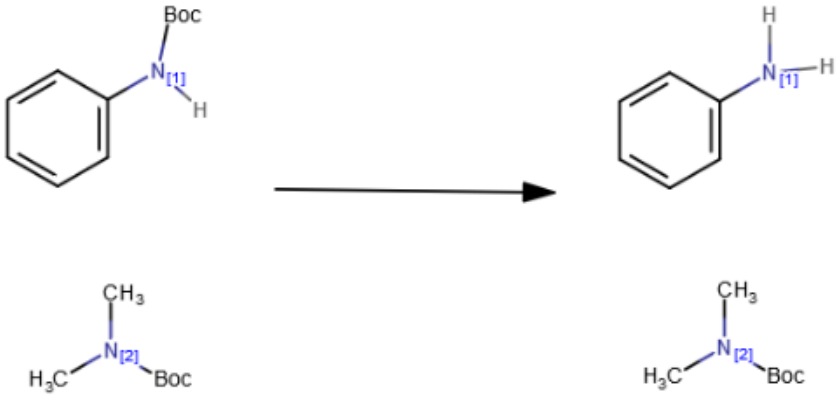


Reaxys将相同scheme的反应全部整合成1条反应，在同样的反应下列举不同的反应条件。

ELSEVIER

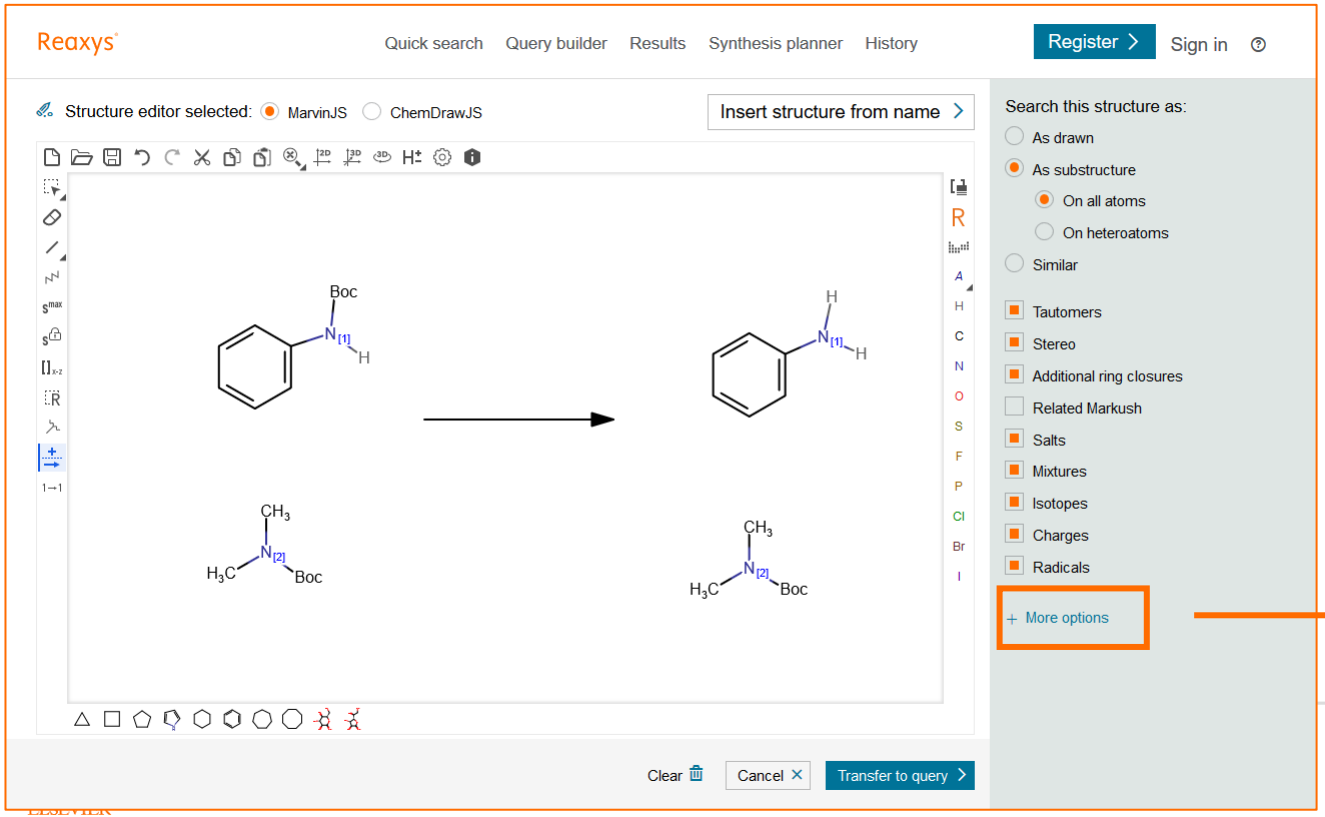
Case 5：选择性氧化还原脱保护反应的定义

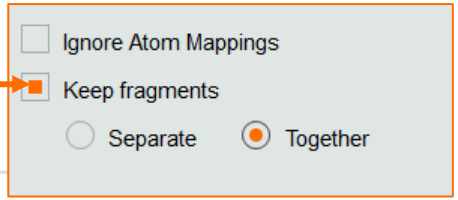
- 结构中两个带Boc的片段，两个片段以任意的形式相接在一个分子中
- 反应过后把其中一个片段的Boc脱掉，但是另外一个Boc不变



视频操作过程：
https://www.bilibili.com/video/av92577868

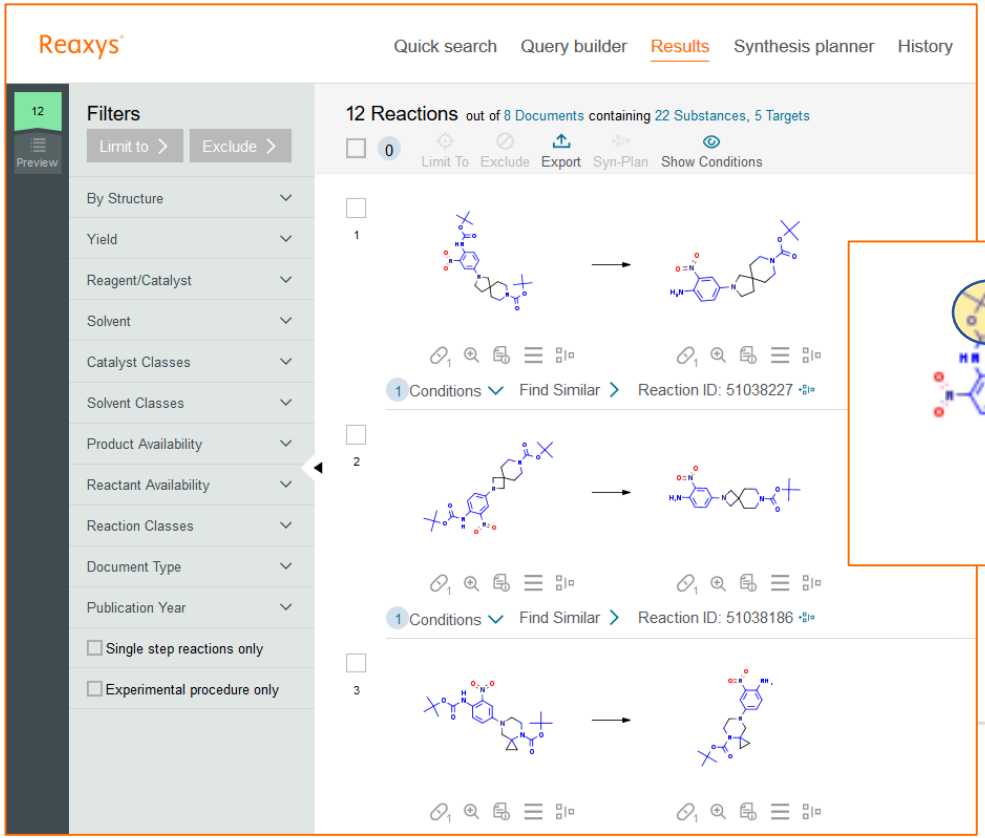
Reaxys中的结构定义

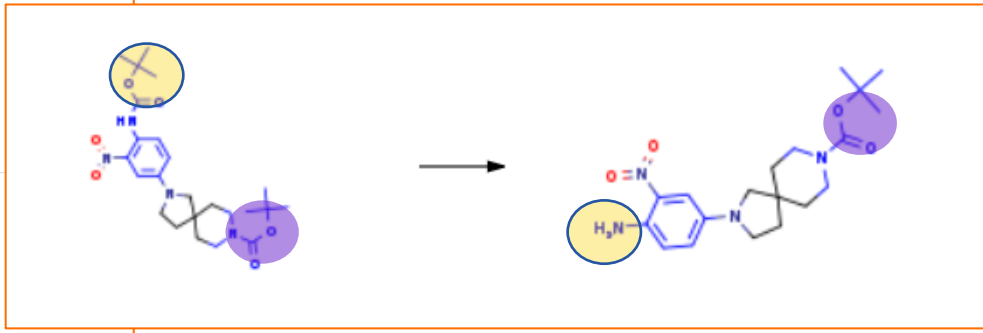




Reaxys可以直接设定这些片段在一个结构中

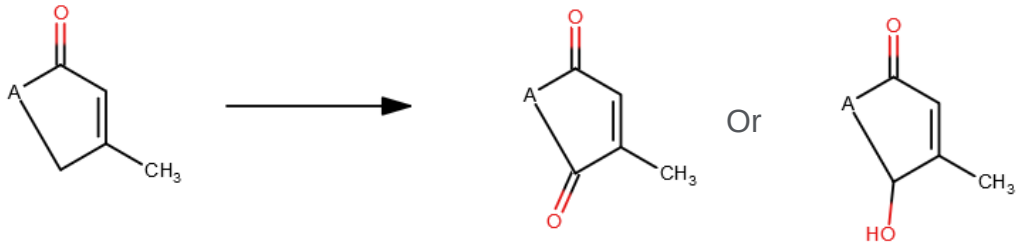
Reaxys中结果


Reaxys
Quick search
Query builder
Results
Synthesis planner
History
12
Preview
Filters
Limit to
Exclude
By Structure
Yield
Reagent/Catalyst
Solvent
Catalyst Classes
Solvent Classes
Product Availability
Reactant Availability
Reaction Classes
Document Type
Publication Year
Single step reactions only
Experimental procedure only
12 Reactions out of 8 Documents containing 22 Substances, 5 Targets
0
Limit To
Exclude
Export
Syn-Plan
Show Conditions
1
1 Conditions
Find Similar
Reaction ID: 51038227
2
1 Conditions
Find Similar
Reaction ID: 51038186
3



Case 6：涉及环上定义的反应

- 检索以下反应

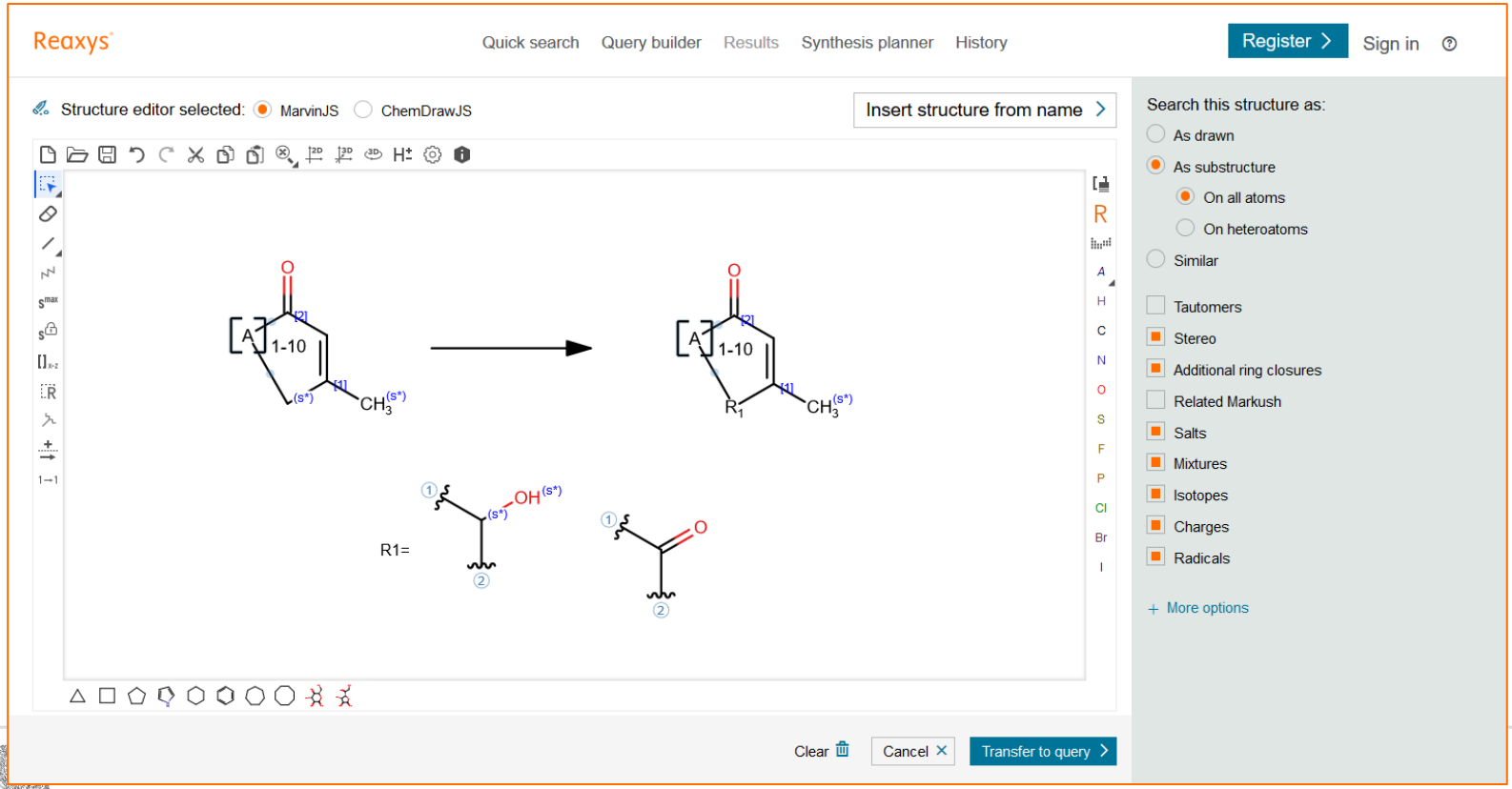


Requirement:

- >=5元环系
- 甲基不能有取代

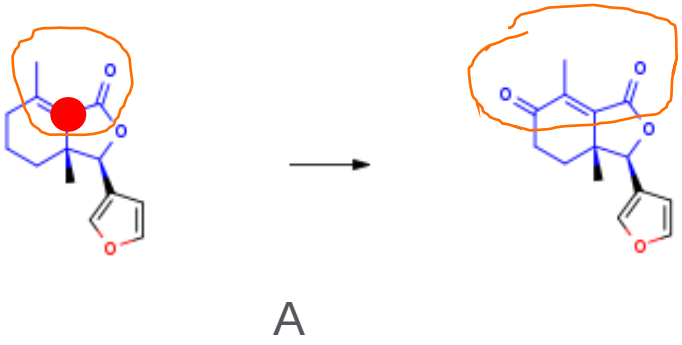
视频操作过程：
https://www.bilibili.com/video/BV1Y5411Y7AV

Reaxys中的结构定义

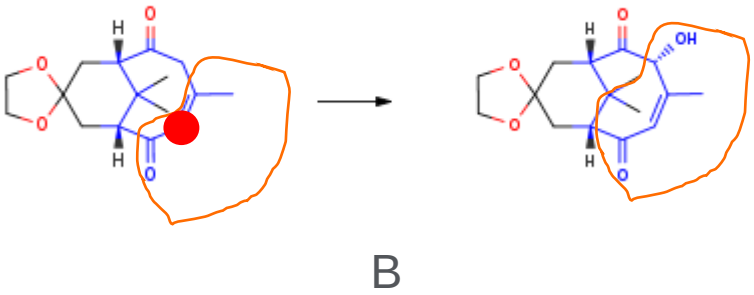


ELSEVIER

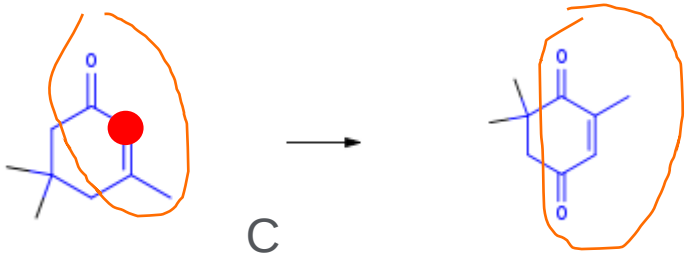
Reaxys中结果



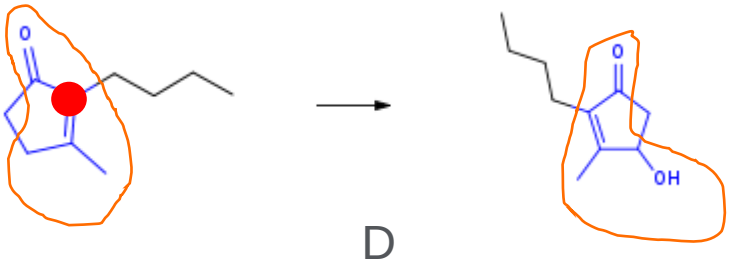
A



B



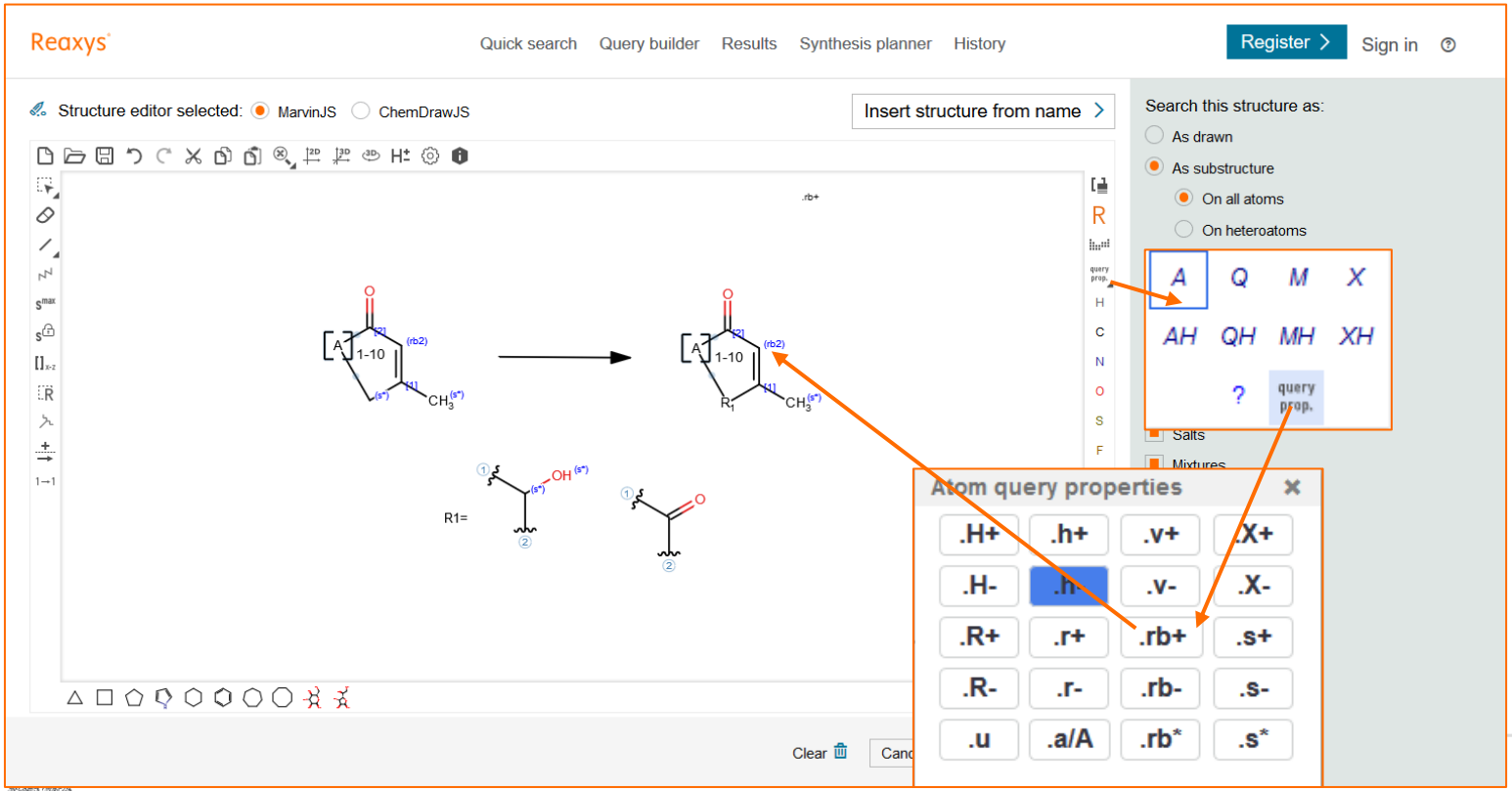
C



D

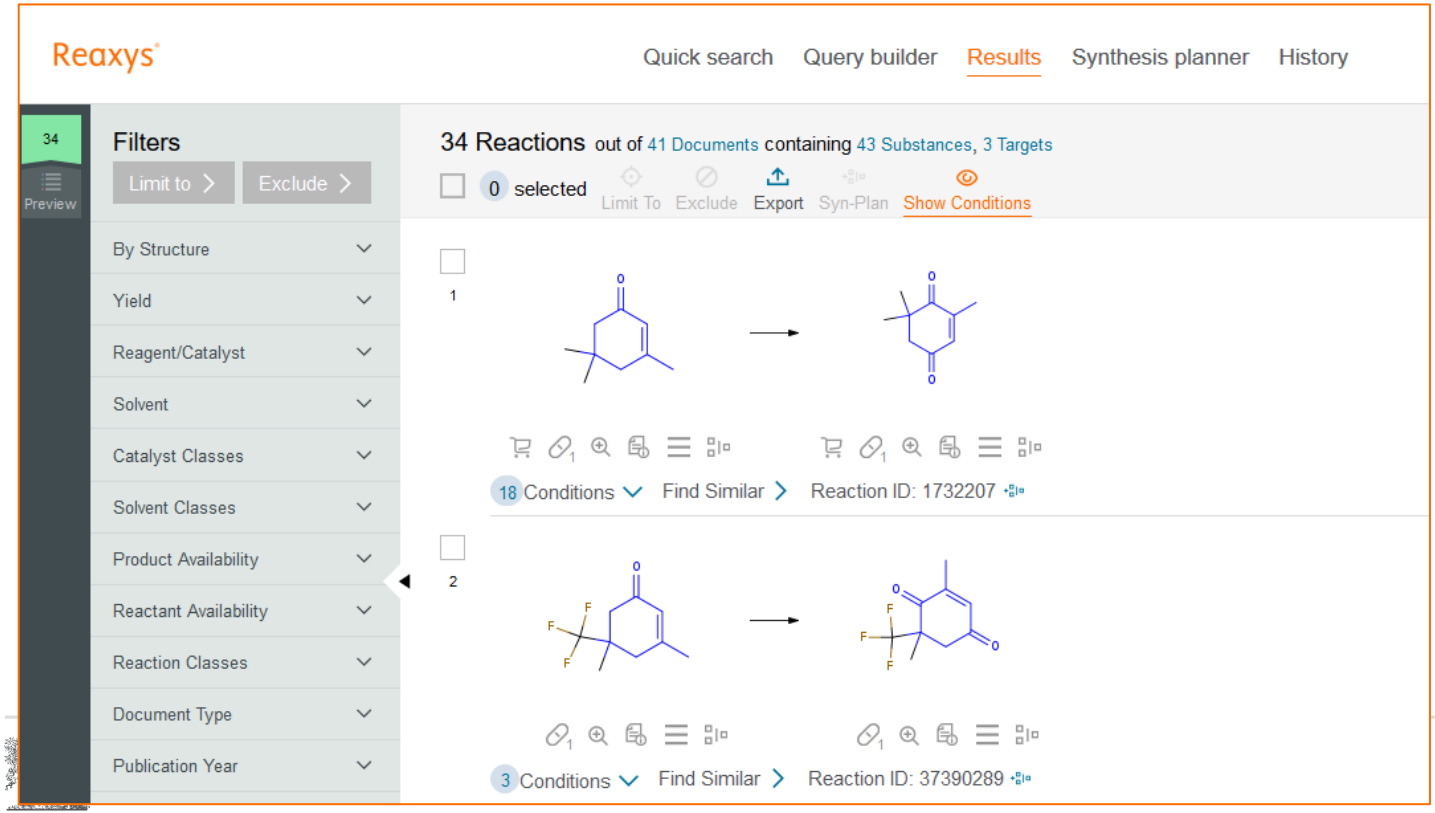
能否获得红色标记C原子只出现在一个环系中的结构，即可以获得BCD，但是A检索不出来

Reaxys中的结构定义

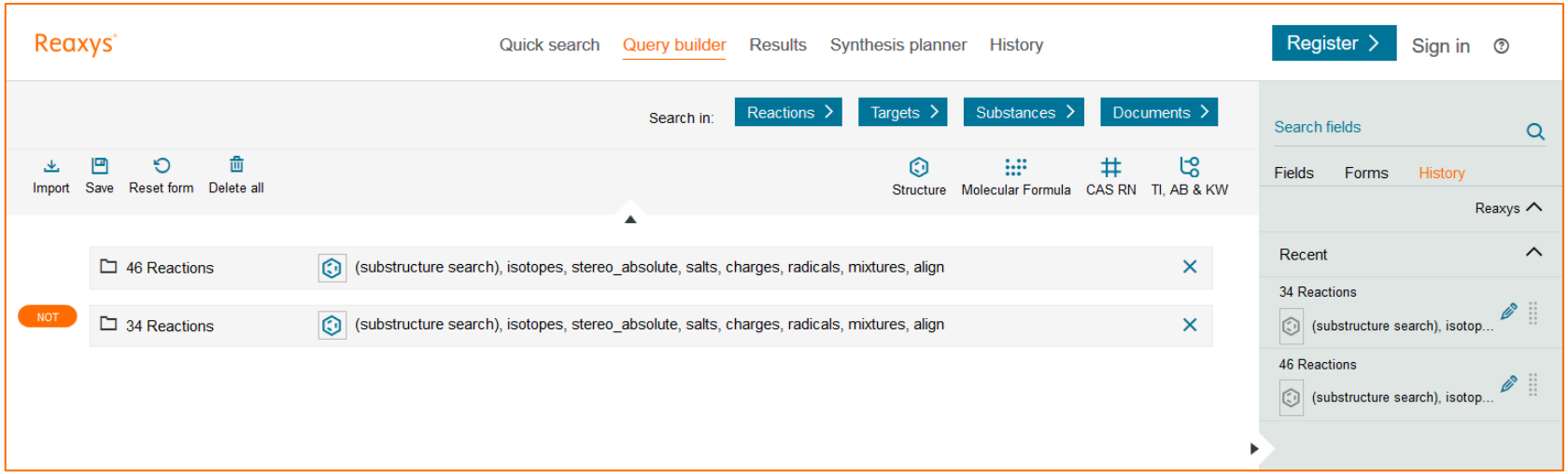


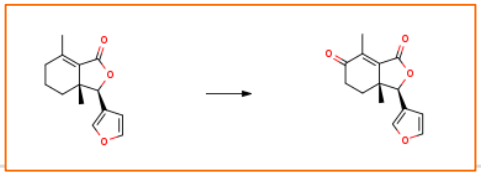
ELSEVIER

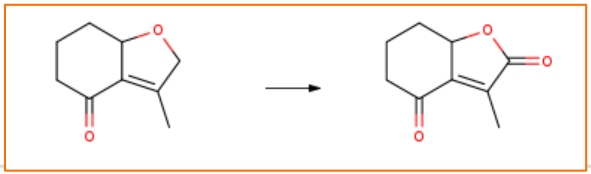
Reaxys中最后的结果

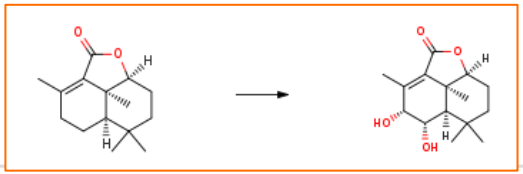


可以利用Reaxys的结果集处理来判断都去除了哪些反应









ELSEVIER

Agenda

- Reaxys中的物质理化性质获取与反向物质查询
- Reaxys中结构面板使用技巧与复杂结构设计
- Reaxys中的反应设计与筛选
- Reaxys中的逆合成模块在全新化合物合成中的应用

Reaxys-AI逆合成工具--新颖的算法+高质量数据

在化学AI逆合成领域，最被引用的著作之一是由爱思唯尔、马文·塞格勒博士和马克·沃勒教授合作完成的

Reaxys预测性逆向合成工具的文献之一

NEWS

AI in Action: Neural networks learn the art of chemical synthesis

Robert F. Service

See all authors and affiliations

Science 07 Jul 2017:
Vol. 357, Issue 6346, pp. 27
DOI: 10.1126/science.357.6346.27

NEWS · 28 MARCH 2018

Need to make a molecule? A instructions

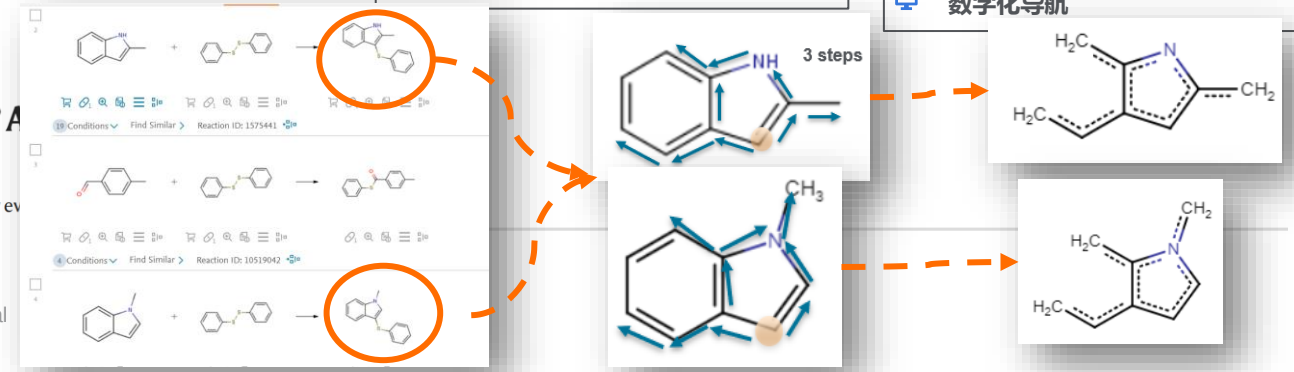
Artificial-intelligence tool that has digested nearly ev could transform chemistry.

Reaxys-RT相对于其他RTs的优势

- 不依赖于手动提取和编码规则（手动）
- 集成高自由度的中间体库和专有的反应数据
- 为更多的无文献报道的分子或新颖分子提供逆合成解决方案
- 比传统的计算机辅助方法快30倍

预测性逆合成的价值

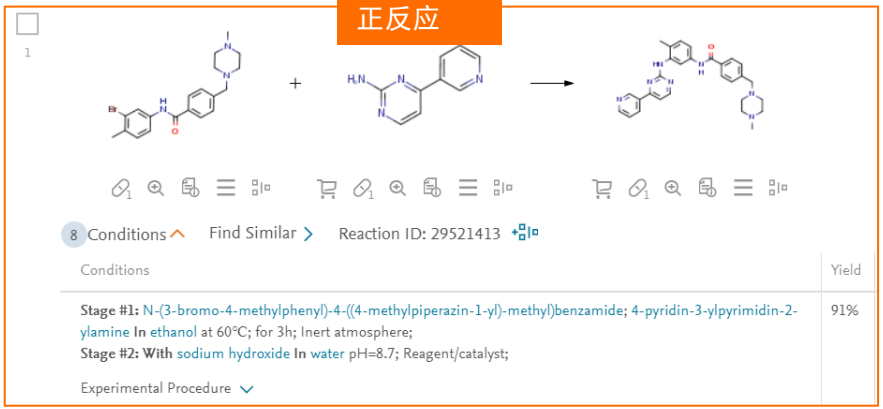
- 新观念的产生：寻找新化合物的合成途径
- 省时：减少开发合成路线的时间和精力
- 降低研发成本：提高合成成功率
- 知识扩充：为化学家提供路线设计的数字化导航



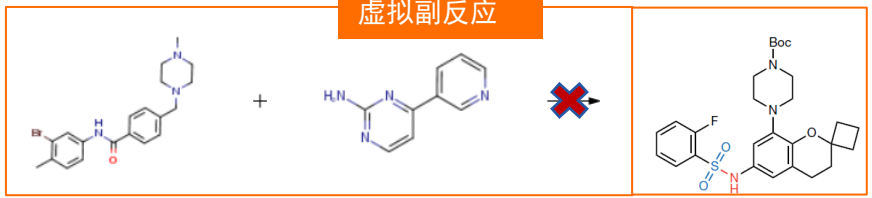
深层神经网络利用虚拟副反应对Reaxys预测逆合成训练

自动创建虚拟副反应训练AI举例

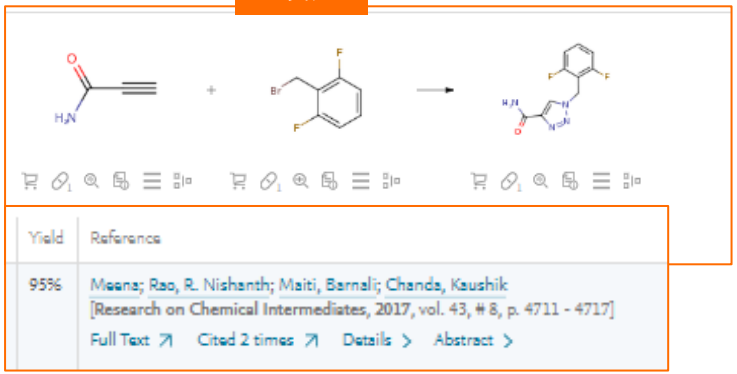
正反应



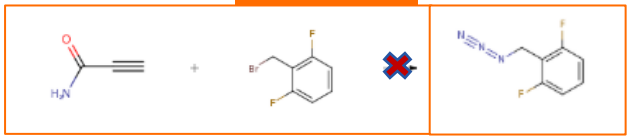
虚拟副反应



正反应



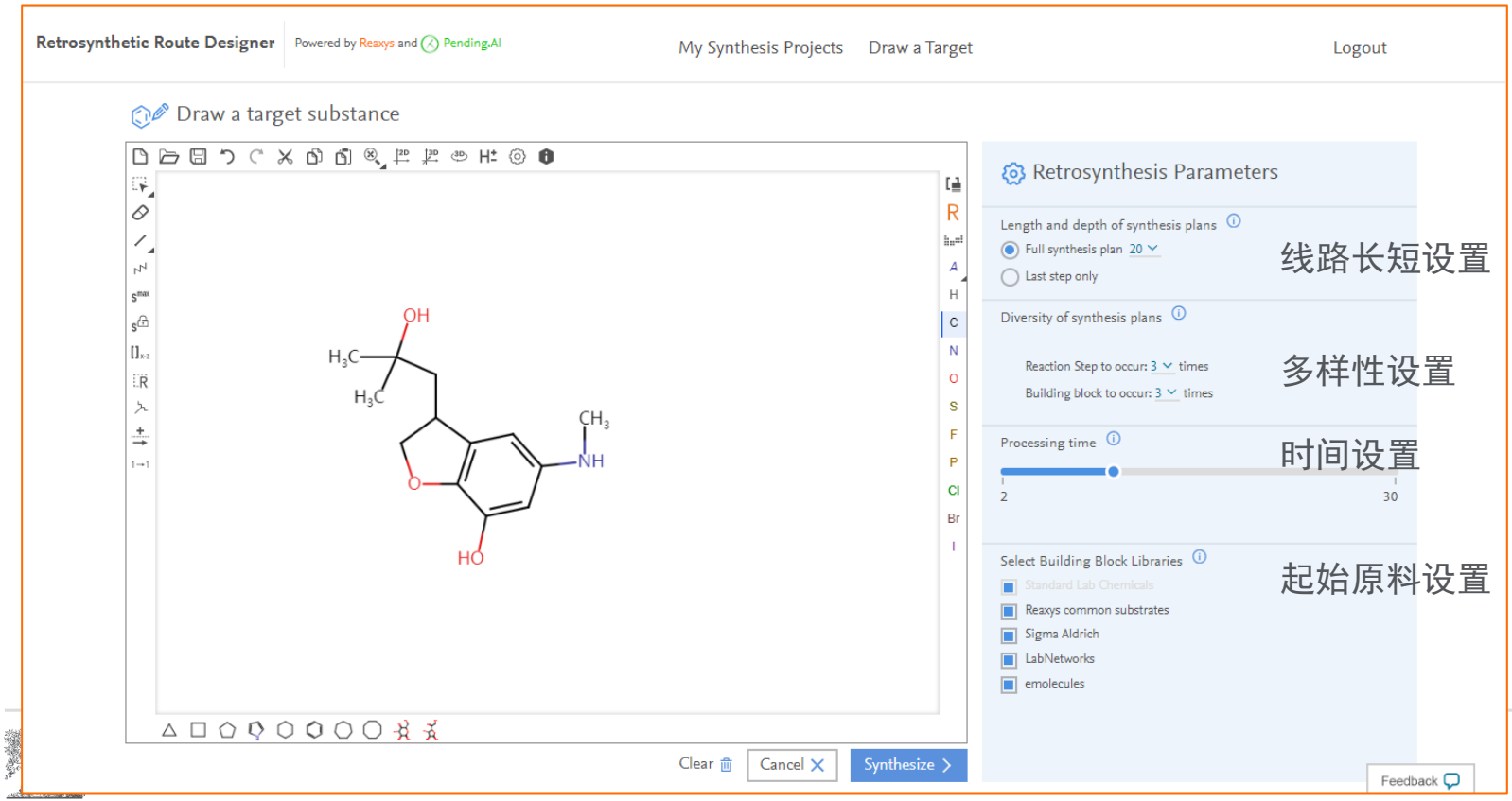
虚拟副反应



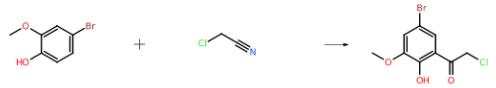
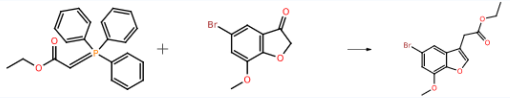
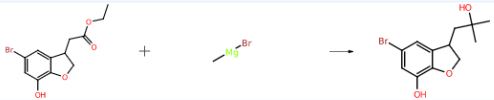
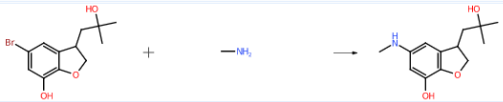
1. 根据这一原理，通过对相关的产物对和相应的反应进行洗牌，产生了否定的例子
2. 利用这些数据增强策略，我们从2015年之前发布的培训反应中产生了1亿个负面反应

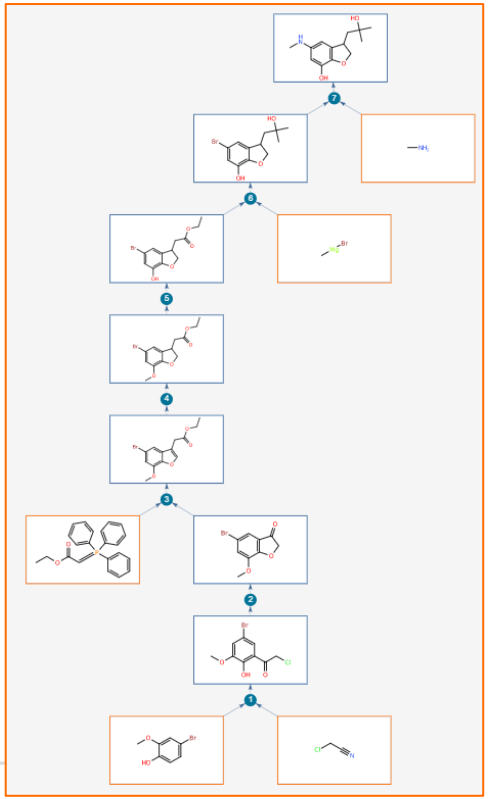
ELSEVIER

Reaxys逆合成模块



最后的结果—其中一条反应

Step no.	Reaction	Step confidence score	
1		0.92	Show Reaxys Examples
2		1	Show Reaxys Examples
3		1	Show Reaxys Examples
4		0.97	Show Reaxys Examples
5		0.99	Show Reaxys Examples
6		1	Show Reaxys Examples
7		0.96	Show Reaxys Examples



ELSEVIER

物质结构/合成信息的获取与精炼小结

- Reaxys从大量文献中摘取和物质性质相关的所有数据，帮助科研人员获得标准化，规范化，格式化的物性数据列表及参考文献
- Reaxys中的Query Builder检索帮助科研人员通过简便的方式，获得精准，跨学科的精确答案
- Reaxys中的结构面板，能实现科研人员绝大部分的结构绘制要求，帮助科研人员用最直接的方式获得相应的物质和反应
- Reaxys培训中心
  - https://www.elsevier.com/zh-cn/rd-solutions/pharma-and-life-sciences-solutions/life-sciences-online-training-center

ELSEVIER

生物活性数据与文献的获取与提炼内容预告

- RMC，PharmaPendium
- 构效关系的获取
- 先导化合物优化
- FDA/EMA审评文档中活性数据的获取。

ELSEVIER

Thank you