



## 创新故事



本项目已先后完成三次生产，经优化第三次生产收率比前两次提高一倍以上，交付达10kg以上。各个部门的同事们高效合作，围绕工艺优化、放大生产、结晶工艺和分析方法开发角度，保障项目顺利进行。

√ 工艺和生产优化：实现前两步连投反应，减少后续操作；将昂贵的原试剂优化成乙二醇/硅胶，大幅节约成本；优化偶联反应体系，降低钯催化剂使用量，提高反应收率；优化脱保护条件，规避放大问题；优化最后一步的后处理条件，避免API降解，确保放大生产顺利进行。

√ 结晶工艺研究：优化结晶工艺，克服API存在多种晶型的困难，避免形成溶剂合物或包裹溶剂和热稳定性差等问题，保障放大量级达到15kg，满足客户的质量要求。

√ 分析方法开发：克服了路线中间体极性差异较大的问题，不断尝试并成功开发出将各中间体成功分离的分析方法，并将分析时间压缩至15min；并同时开发和优化了中间体和终产物的纯度方法、手性方法；完成了三个杂质的结构确证，并完成了初步的破坏性实验。



VENU 江立军 郑文君 张家笑 怀岚

本项目曾经做过十克量级的小试，七步总收率为5%左右。客户对本项目非常重视，并对货期有严格要求。团队不懈努力从四元环构建和手性构建角度出发，跨部门合作创新、高效提前完成订单。

√ 四元环的构建：经过多次路线筛选优化，最终将四步反应总收率从10%提升到32%，后处理操作简单，产物纯度极高。

√ 高效解决手性问题：原工艺采用制备分离，成本高周期长。和生物催化部门合作筛选了一系列还原酶，最终获得了两个单一构型的产品，收率>90%，手性纯度>98%。

√ 高质量交付：合成路线缩短为5步，总收率提升至25%，最终用每步1批50L的反应釜完成生产，取代了原生产计划中的500L反应釜，高效完成订单任务，并且扩充了相应的四元环产品线。



刘迅 姚争光 蔡昌银 刘米芝

该团队成员齐心协力，高效创新完成了一项DEL技术流程补充工作。根据文献报道利用现有的仪器设备建立了on-DNA ASMS方法，并通过阳性化合物验证，并且该方法相比于文献进行了改进，降低蛋白和Beads用量，控制了实验成本，扩大了可经济筛选蛋白的范围。该方法的建立可以大大减少off-DNA化合物的合成工作量并提高准确性，提高off-DNA化合物转为hits的效率。该方法从摸索到条件优化，再到最后方法的确立，历经2个多月的时间。团队各成员分别在方法建立和优化、LCMS分析方法开发和批量数据自动化处理等各方面发挥自己的优势，共同完成该项技术流程工作的建立。



武怡舟 董珂珂 齐兵 孟祥飞 张宝立