

同行专家业内评价意见书编号: 20250860038

附件1

**浙江工程师学院（浙江大学工程师学院）
同行专家业内评价意见书**

姓名: _____ 刘磊

学号: _____ 22260513

申报工程师职称专业类别（领域）: _____ 生物与医药

浙江工程师学院（浙江大学工程师学院）制

2025年03月18日

填表说明

一、本报告中相关的技术或数据如涉及知识产权保护、军工项目保密等内容，请作脱密处理。

二、请用宋体小四字号撰写本报告，可另行附页或增加页数，A4纸双面打印。

三、表中所涉及的签名都必须用蓝、黑色墨水笔，亲笔签名或签字章，不可以打印代替。

四、同行专家业内评价意见书编号由工程师学院填写，编号规则为：年份4位+申报工程师职称专业类别(领域)4位+流水号3位，共11位。

一、个人申报

（一）基本情况【围绕《浙江工程师学院（浙江大学工程师学院）工程类专业学位研究生工程师职称评审参考指标》，结合该专业类别(领域)工程师职称评审相关标准，举例说明】

1. 对本专业基础理论知识和专业技术知识掌握情况(不少于200字)

通过本科、硕士期间对本专业及相关专业知识的系统学习，基本掌握有关本专业的基础理论知识，包括医药专业及工程类专业的理论知识，如药物化学、有机化学、制药工艺学、药物合成反应、波谱解析、制药安全与环保以及制药设备与车间设计等专业知识，且能将所学知识灵活应用于实践工作及相关实验研究中，能够通过合理构思、设计、完成相关技术要求和

工作。
通过相关实验教学、理论知识学习及研究生期间在实验室和企业中课题研究锻炼，学会专业技术知识，合理查阅相关文献和专业书籍，熟练操作化合物制备、纯化以及分析鉴定等专业技能，综合运用先进仪器设备、软件处理相关实验数据，且能够将所学熟练应用于实际工作和项目研究中。

自身适应能力强，能应对工作环境和内容所带来的压力与挑战，快速学习创新技术和仪器设备，富有团队合作精神，具备良好的团队协作能力，具有一定工程思维，且具有国际视野和跨文化交流、竞争与合作的能力。

2. 工程实践的经历(不少于200字)

研究生所做课题为校企合作项目，于2023年在浙江华海药业股份有限公司开展为期一年的工程实践训练，所在岗位为华海药业汛桥分厂工艺研发岗，主要负责医药中间体的合成路线设计、开发及优化。

课题是关于帕罗西汀中间体的不对称合成工艺研究，在工程实践期间，通过查阅相关文献和专业知识，了解当前工业化的合成路线，并分析其潜在问题；针对相关问题，根据所学合理设计新的合成路线，并经过大量小试实验验证设计路线的可行性；分析经实验验证得到的可行性路线存在的工艺问题并提出优化方向；对合成路线进行大量的条件优化，确定最佳工艺路线；通过多次克级反应验证路线的稳定性；并通过相关仪器和软件鉴定化合物结构的准确性。

3. 在实际工作中综合运用所学知识解决复杂工程问题的案例（不少于1000字）

抑郁症是精神科常见的心境障碍性疾病，严重影响患者生活。近年来抑郁症的患病率不断提高，预计2030年将成为全球首要负担疾病，针对抑郁症的治疗有多种方式，但药物仍然是最为重要的治疗方式。其中帕罗西汀作为一种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，因其效果好、毒副作用小，在临床上应用普遍，市场需求量巨大，这也导致对帕罗西汀的生产工艺要求越来越大。

通过前期调研发现，帕罗西汀的生产工艺中最为重要的是关键中间体—反式-4R-(4-氟苯基)-3S-羟甲基-1-甲基哌啶的合成。当前，针对这一关键中间体的合成，工业上主要通过制备消旋体后经过手性拆分获得。虽然这种合成方法路线稳定、可大规模生产，但其缺点也很明显。在手性拆分

过程中,最多可得到一半的产物,高级中间体的损失较大,且损失不可逆,会产生大量的废弃物,不仅浪费资源、造成环境污染而且生产成本较高。因此,开发出一条高效、简洁、经济的帕罗西汀手性中间体的合成路线具有重要的现实意义。

我们通过运用所学知识结合现有合成技术的发展,采用不对称氢化的合成策略对帕罗西汀中间体的合成工艺路线进行重新设计,并针对所设计的路线进行了相关实验探究、验证、优化和结构鉴定等工作。

首先,我们提出采用不对称氢化或加成的合成方法,设计了六条合成路线。我们设想在合成过程中直接构建手性化合物,避免通过手性拆分的方法获得手性中间体,既减少了相关化合物的大量损耗,也降低了对生产废弃物后处理的难度和成本。

随后,针对所设计的路线,本研究进行了大量的小试实验验证,判断路线设计的合理性和方法的可行性。通过实验探究,本研究筛选到一条操作简单、方案合理的可行性路线。该路线是以对氟苯乙酮为底物,经Mannich反应构建手性前体,然后经不对称催化氢化反应获得具有手性中心的化合物,后依次经过缩合、取代、分子内环化以及还原反应得到目标产物。

然后,本研究针对得到的可行性路线进行合理分析并提出相应的优化方向和措施。通过分析我们发现,路线存在整体收率较低、所选用的试剂部分价格较为昂贵、且部分反应操作较为繁琐、后处理困难等问题。基于上述问题,我们提出对路线进行合理优化,相关措施包括:①重新选用操作更加简便的合成方法替换原有路线中的合成方案;②采用实验室常用试剂和溶剂对路线中的原有试剂等进行替换;③对各步反应进行单因素条件优化,找到限制收率的原因并进行相关优化和调整。

之后,针对提出的优化措施,我们进行大量的实验探究、实验方案的调整以及各步反应条件的优化。通过一系列实验,确定了每步反应较优工艺条件,并对相关化合物进行表征,通过手性HPLC检测关键中间体的光学纯度。优化后的帕罗西汀中间体的合成工艺路线共有六步反应,以对氟苯乙酮为起始原料,经Mannich反应得到1-(4-氟苯基)-3-甲氨基-1-丙酮盐酸盐;然后经催化剂 $\text{RuCl}[(\text{s}, \text{s})\text{-Ts-DENEB}]$ 催化通过不对称氢化反应得到(S)-1-(4-氟苯基)-3-甲氨基-1-丙醇;随后与丙二酸单甲酯酰氯反应得到(S)-3-((3-(4-氟苯基)-3-羟丙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙酸甲酯;然后再与氯磷酸二乙酯反应得到(S)-3-((3-((二乙氧基磷酸基)氧基)-3-(4-氟苯基)丙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙酸甲酯;之后在叔丁醇钠的作用下经 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应制得4R-(4-氟苯基)-3S-甲氧酰基-1-甲基哌啶-2-酮;最后利用硼氢化钠还原体系还原得到反式-4R-(4-氟苯基)-3S-羟甲基-1-甲基哌啶。该合成路线总收率为15.91%,产物ee.值可达到98%。

最后,我们也将优化后的合成路线与现有工业生产路线进行对比,分析新路线的优势和潜在问题。与工业生产路线相比,本路线通过采用不对称催化氢化反应构建手性中心,并筛选到合适的离去基团进行分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应,经六步反应成功得到帕罗西汀关键手性中间体,合成方法操作简单、后处理容易;路线收率虽略有下降,但限制步骤靠前,更具开发潜力;反应中间体经简单打浆纯化后纯度达到98%以上,与现有工艺产物纯度相当;在成本方面,本路线目前受限于现有条件无法规模化放大,催化剂转化率研究困难等,成本略高于现有路线,但也在可接受范围内,后续考虑放大规模时降低催化剂用量或研究催化剂回收套用等来降低生产成本等问题。

本研究聚焦于实际工业生产问题,分析帕罗西汀中间体现有工业生产路线存在的潜在问题并

根据所学知识提出合理的设计方案和具体优化措施，所设计并优化的合成工艺路线具有潜在的工业开发价值和研究意义。

（二）取得的业绩（代表作）【限填3项，须提交证明原件（包括发表的论文、出版的著作、专利证书、获奖证书、科技项目立项文件或合同、企业证明等）供核实，并提供复印件一份】

1. 公开成果代表作【论文发表、专利成果、软件著作权、标准规范与行业工法制定、著作编写、科技成果获奖、学位论文等】

成果名称	成果类别 [含论文、授权专利（含发明专利申请）、软件著作权、标准、工法、著作、获奖、学位论文等]	发表时间/授权或申请时间等	刊物名称/专利授权或申请号等	本人排名/总人数	备注
一种帕罗西汀中间体的制备方法	发明专利申请	2023年06月09日	申请号：202310681773.X	2/2	
一种(-)-trans-4-(4-氟苯基)-3-羟甲基-1-甲基哌啶的制备方法	发明专利申请	2023年07月10日	申请号：202310836502.7	2/2	

2. 其他代表作【主持或参与的课题研究项目、科技成果应用转化推广、企业技术难题解决方案、自主研发设计的产品或样机、技术报告、设计图纸、软课题研究报告、可行性研究报告、规划设计方案、施工或调试报告、工程实验、技术培训教材、推动行业发展中发挥的作用及取得的经济社会效益等】

(三) 在校期间课程、专业实践训练及学位论文相关情况	
课程成绩情况	按课程学分核算的平均成绩： 83 分
专业实践训练时间及考核情况(具有三年及以上工作经历的不作要求)	累计时间： 1 年(要求1年及以上) 考核成绩： 83 分
本人承诺	
个人声明：本人上述所填资料均为真实有效，如有虚假，愿承担一切责任，特此声明！ 申报人签名：刘毅	

浙江大学研究生院

攻读硕士学位研究生成绩表

[illegible]

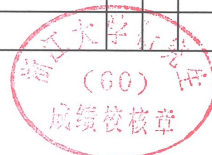
说明：1. 研究生课程按三种方法计分：百分制，两级制（通过、不通过），五级制（优、良、中、及格、不及格）。

2. 备注中“*”表示重修课程。

学院成绩校核章:

成绩校核人：张梦依

打印日期: 2025-03-20





(12) 发明专利申请

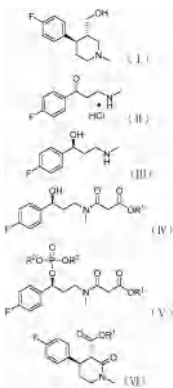
(10) 申请公布号 CN 119100972 A
(43) 申请公布日 2024. 12. 10

(21) 申请号 202310681773.X
(22) 申请日 2023.06.09
(71) 申请人 浙江大学
地址 310058 浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号
(72) 发明人 崔孙良 刘磊
(74) 专利代理机构 杭州知闲专利代理事务所
(特殊普通合伙) 33315
专利代理师 张勋斌
(51) Int.Cl.
C07D 211/22 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书9页

(54) 发明名称
一种帕罗西汀中间体的制备方法

(57) 摘要
本发明涉及如式I帕罗西汀主要中间体制备方法。以对氟苯乙酮为原料,经一步得到1-(4-氟苯基)-3-甲氨基-1-丙酮盐酸盐中间体式II;中间体式II在过渡金属钨-手性配体络合物催化剂条件下生成1-(4-氟苯基)-3-甲氨基-1-丙醇中间体式III;中间体式III与丙二酸单酯室温下反应得到酰胺中间体式IV;中间体式IV与各种氯磷酸二酯室温下反应得到中间体式V;中间体式V在碱性条件下生成中间体式VI;中间体式VI在氢化铝锂等还原剂作用下生成式I帕罗西汀主要中间体。该工艺具有收率较高、工艺简单、环境友好等特点,具有较好的产业化应用前景。





(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119285531 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 10

(21) 申请号 202310836502.7

(22) 申请日 2023.07.10

(71) 申请人 浙江大学

地址 310058 浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72) 发明人 崔孙良 刘磊

(74) 专利代理机构 杭州知闲专利代理事务所
(特殊普通合伙) 33315

专利代理师 张勋斌

(51) Int. Cl.

C07D 211/22 (2006.01)

权利要求书3页 说明书10页

(54) 发明名称

一种(-)-trans-4-(4-氟苯基)-3-羟甲基-1-甲基哌啶的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及帕罗西汀主要中间体如式I (-)-trans-4-(4-氟苯基)-3-羟甲基-1-甲基哌啶制备方法。以对氟苯甲酰乙酸甲酯为原料,经不对称氢化得到中间体式II;中间体式II与甲醇钠、甲胺盐酸盐反应得到中间体式III;中间体式III在氢化铝锂等还原剂作用下生成中间体式IV;中间体式IV与丙二酸单酯室温下反应得到酰胺中间体式V;中间体式V与各种氯磷酸二酯室温下反应得到中间体式VI;中间体式VI在碱性条件下生成中间体式VII;中间体式VII在氢化铝锂等还原剂作用下生成式I (-)-trans-4-(4-氟苯基)-3-羟甲基-1-甲基哌啶。该工艺具有收率较高、工艺简单、环境友好等特点,具有较好的产业化应用前

