研究论文

巴瑞替尼光降解杂质的合成及结构表征

王少林，郭立红，徐　杰，李　伟，翟立海*

（鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东省手性制药技术创新中心，山东临沂 273400）

摘要：在考察巴瑞替尼原料药稳定性的过程中，发现多种光降解杂质。通过 LC-MS 检测分析出 7 种光降解杂质，即 4- 氨基 -6-[1-[3-（氰甲基）-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基]-1*H*- 吡唑 -4- 基] 嘧啶 -5- 羧酸（**PDI-1**），2-[3-[4-[6- 氨基 -5-（羟甲基）嘧啶 -4- 基]-1*H*- 吡唑 -1- 基]-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基] 乙腈（杂质 **PDI-2**），2-[3-[4-(6- 氨基嘧啶 -4- 基）-1*H*- 吡唑 -1- 基]-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基] 乙腈（**PDI-3**），[4- 氨基 -6-[1-[3-（氰甲基）-1-（乙基磺酰基）- 氮杂环丁烷 -3- 基]-1*H*- 吡唑 -4- 基] 嘧啶 -5- 基] 甲酸甲酯（**PDI-4**），2-[3-[4-(6- 氨基 -5- 甲酰基嘧啶 -4- 基）-1*H*- 吡唑 -1- 基]-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基] 乙腈（**PDI-5**），*N*-[6-[1-[3-（氰甲基）-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基]-1*H*- 吡唑 -4- 基] 嘧啶 -4- 基] 甲酰胺（**PDI-6**），*N*-[6-[1-[3-（氰甲基）-1-（乙基磺酰基）- 氮杂环丁烷 -3- 基]-1*H*- 吡唑 -4- 基]-5- 甲酰基嘧啶 -4- 基] 甲酰胺（**PDI-7**），并完成其合成及 NMR 结构表征工作。其中，杂质 **PDI-2**、**PDI-4**、**PDI-5** 为首次报道。文章为 **1** 的质量研究、贮存条件以及产品开发提供一定的参考。

关键词：巴瑞替尼；免疫抑制剂；光降解；杂质合成；结构表征

中图分类号：TQ460.6；R979.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)01-0057-08

引用：王少林, 郭立红, 徐　杰, 等. 巴瑞替尼光降解杂质的合成及结构表征[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 57-64.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.005

Synthesis and Identification for Photodegradation Impurities of Baricitinib

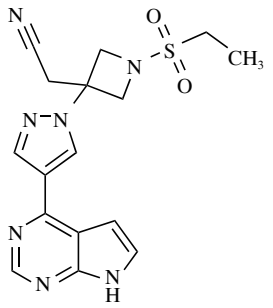
WANG Shaolin, GUO Lihong, XU Jie, LI Wei, ZHAI Lihai*

(*Shandong Technology Innovation Center of Chiral Pharmaceutical, National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: During the investigation of the stability of baricitinib API, various photodegradation impurities were found. Seven photodegradation impurities were detected and analyzed by LC-MS, namely 4-amino-6-[1-[3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidine-5-carboxylic acid (**PDI-1**), 2-[3-[4-[6-amino-5-(hydroxymethyl) pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl]-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]acetonitrile (**PDI-2**), 2-[3-[4-(6-aminopyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]acetonitrile (**PDI-3**), [4-amino-6-[1-[3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-5-yl]methyl formate (**PDI-4**), 2-[3-[4-(6-amino-5-formylpyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]acetonitrile (**PDI-5**), *N*-[6-[1-[3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl]pyrimidin-4-yl]formamide (**PDI-6**) and *N*-[6-[1-[3-(cyanomethyl)-1-(ethylsulfonyl) azetidin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-formylpyrimidin-4-yl]formamide (**PDI-7**). And their synthesis and NMR structural characterization were completed. Among them, impurities **PDI-2**, **PDI-4** and **PDI-5** were reported for the first time. This work might provide some reference for the quality research, storage conditions and product development of **1**.

Key Words: baricitinib; immunosuppressive agent; photodegradation; impurities synthesis; structural characterization

巴瑞替尼（baricitinib，**1**），化学名为1-（乙基磺酰基）-3-[4-（7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基）-1*H*-吡唑-1-基]-3-氮杂环丁烷乙腈，CAS登记号为1187594-09-7，分子式为$C_{16}H_{17}N_7O_2S$，相对分子质量为371.419 0，结构如图1所示。



1

图1　1的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

1由礼来公司与Incyte公司合作开发，是可逆的选择性Janus激酶（Janus kinase，JAK）1和JAK2抑制剂，可调节炎性细胞因子、趋化因子和细胞生长因子的转录和表达，降低信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）的磷酸化和活化[1-4]。2017年，**1**经EMA批准上市，商品名为Olumiant®，临床一般用于治疗特应性皮炎[5-6]、类风湿性关节炎[7-8]、斑秃[9-10]，对新型冠状病毒感染也有一定的疗效[11]。此外，礼来公司正在积极开发**1**的新剂型——口服混悬液，并评估其在治疗幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）或系统性幼年特发型关节炎（systemic juvenile idiopathic arthritis，sJIA）患者的长期安全性和耐受性[现已进入Ⅲ期临床试验（CTR20191227）]。

不恰当的生产或贮存条件会导致原料药降解，从而影响临床使用的安全性和有效性，因此有必要研究**1**的稳定性。根据ICH Q1B《新原料药和制剂的光稳定性试验》对**1**原料药进行光稳定性研究，设计其主要降解产物的合成方法，并分离、纯化，以期为**1**原料药的质量研究提供分析对照品，以及为生产、贮存、新剂型的开发提供一定参考。

光降解试验设计如下。①称取**1**粉末状固体10.0 mg（鲁南制药集团股份有限公司，批号241103F，HPLC纯度99.6%），共4份，分别置4只20 mL西林瓶中，编号为a～d。a组，密封并用锡箔纸包裹；b组，仅密封；c组，加入10%乙腈水溶液（10 mL），超声溶解，密封并用锡箔纸包裹；d组，加入10%乙腈水溶液（10 mL），超声溶解后密封。②将上述4组样品同时放入恒温、恒湿试验箱（德国Memmert公司，ICH260L型）中，设置温度为25 ℃、相对湿度为60%，并置于冷白荧光灯（D65光源，6 500 K）和近紫外灯（315～400 nm）下，照度为4 500 lx且光源总照度不低于1.2×10^6 lx·h，近紫外能量不低于200 W·h·m^{-2}。③光照结束后，分别用10%乙腈水溶液稀释至0.2 mg/mL，通过微孔滤膜（Jinteng®，材质Nylon66，孔径0.22 μm）过滤后，进行HPLC和LC-MS分析。

HPLC条件：色谱仪Waters Alliance 2695型高效液相色谱仪；色谱柱Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18}柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相A为5 mmol/L磷酸氢二钾水溶液（用磷酸调至pH 6.5），B为乙腈，梯度洗脱（0—3 min，B 15%；3—18 min，B 15%—35%；18—23 min，B 35%—55%；23—28 min，B 55%；28—28.1 min，B 55%—15%；28.1—35 min，B 15%）；检测波长220 nm；柱温25 ℃；流速1.0 mL/min；进样量10 μL。

用HPLC法分析**1**原料药在光降解试验前后的变化，结果如图2所示。

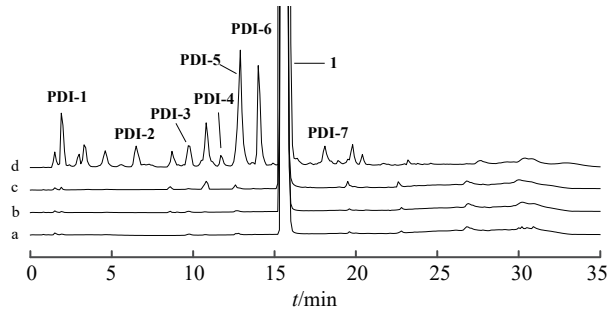
由图2a和2b可知，当**1**以固体形式存在时，几乎不发生光降解；由图2c和2d可知，当**1**溶于溶液中时，光降解现象明显。为进一步研究上述光降解变化，对产生的光降解杂质进行LC-MS分析。

LC-MS条件：液质联用仪Agilent 6545 UHPLC-

收稿日期：2025-04-22

作者简介：王少林，博士，工程师，从事小分子药物合成工艺的研究

通信作者：翟立海，博士，高级工程师，从事小分子药物合成工艺及其固态结晶的研究



a—固体 / 避光；b—固体 / 光照；c—溶液 / 避光；d—溶液 / 光照。

图 2 1 光降解的 HPLC 色谱叠加图

Fig.2 HPLC Overlay Chromatograms of Photodegradation for **1**

Q-TOF 超高效液相色谱与四极杆 - 飞行时间质谱联用仪；色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱（2.1 mm×150 mm，1.9 μm）；流动相 A 为 10 mmol/L 乙酸铵水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—2 min，B 20%；2—14.5 min，B 20%—60%；14.5—14.6 min，B 60%—20%；14.6—20 min，B 20%）；检测波长 220 nm；柱温 40 ℃；离子源 电喷雾解吸电离源，正离子检测模式；MS 扫描范围 *m*/*z* 100 → *m*/*z* 1 000；流速 0.3 mL/min；进样量 10 μL。d 组样品的分析结果如表 1 所示，共获得 7 个杂质，即 **PDI-1** ～ **PDI-7**。

表 1 1 光降解杂质的 HPLC 相对保留时间及质谱特征

Tab.1 HPLC Relative Retention Time and Mass Spectrometric Characteristics for Photodegradation Impurities of **1**

编号	相对保留时间	预测分子式	$[M+H]^+$	
			实测值	理论值
PDI-1	0.12	$C_{15}H_{17}N_7O_4S$	392.114 1	392.113 5
PDI-2	0.42	$C_{15}H_{19}N_7O_3S$	378.130 7	378.130 0
PDI-3	0.62	$C_{14}H_{17}N_7O_2S$	348.124 2	348.123 7
PDI-4	0.75	$C_{16}H_{19}N_7O_4S$	406.129 9	406.129 2
PDI-5	0.83	$C_{15}H_{17}N_7O_3S$	376.119 2	376.118 6
PDI-6	0.90	$C_{15}H_{17}N_7O_3S$	376.119 4	376.118 6
PDI-7	1.16	$C_{16}H_{17}N_7O_4S$	404.114 6	404.113 5

根据质谱特征，完成 7 个杂质的初步结构推测，具体如图 3 所示。

经检索，图 3 所示杂质仅 **PDI-1** 有文献[12]报道过其合成及 MS/^{1}H NMR 表征，其余杂质均未见合成方法及 NMR 表征数据，其中 **PDI-2**、**PDI-4** 和 **PDI-5** 的化合物结构为首次报道。本研究对杂质 **PDI-1** ～ **PDI-7** 进行定向合成，关键中间体的路线如图 4 所示。

以 2-[1-（乙基磺酰基）-3- 氮杂环丁亚基]- 乙腈（**2**）和 4- 吡唑硼酸频哪醇酯（**3**）为起始原料，经 1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯（1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU）催化的迈克尔加成反应，得 2-[1-（乙基磺酰基）-3-[4-（4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -1- 基]- 氮杂环丁烷 -3- 基] 乙腈（**4**），收率 75.4%（以 **2** 计）。

以 4,6- 二氯 -5- 嘧啶甲醛（**5**）和氨甲醇溶液为原料，在甲苯中经亲核取代反应，得 4- 氨基 -6- 氯 -5- 醛基嘧啶（**6**），收率 86.6%（以 **5** 计）。

以化合物 **6** 和硼氢化钠为原料，在甲醇中经还原反应，得（4- 氨基 -6- 氯嘧啶 -5- 基）甲醇（**7**），收率 89.6%（以 **6** 计）。

以 4,6- 二氯 -5- 嘧啶羧酸（**8**）和氨水为原料，经亲核取代反应，得 4- 氨基 -6- 氯嘧啶 -5- 羧酸（**9**），收率 76.1%（以 **8** 计）。

以化合物 **4** 和化合物 **9** 为原料，经 [1,1'- 双 -（二苯基膦）二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷络合物 [Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2] 催化的 Suzuki 偶联反应，得 **PDI-1**（图 5），收率 54.5%（以 **4** 计），纯度 99.1%。

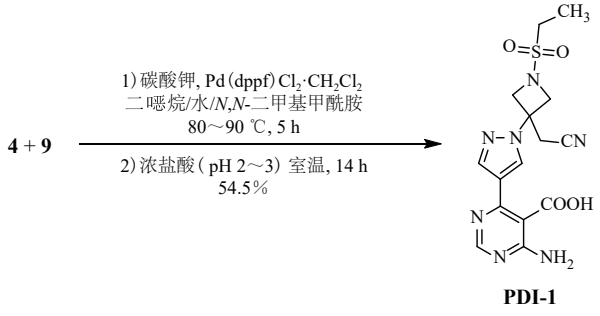
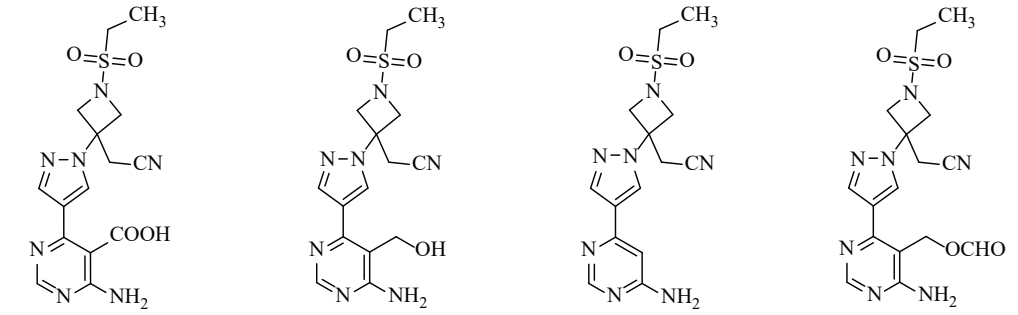


图 5 PDI-1 的合成路线

Fig.5 Synthetic Route of **PDI-1**

用 **4** 和 **7** 经 Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 催化的 Suzuki 偶联反应，得 **PDI-2**（图 6）。收率 79.2%（以 **4** 计），纯度 97.4%。

以 **PDI-2** 和乙酸甲酸酐为原料，在 THF 中经酯



PDI-1

化学式: $C_{15}H_{17}N_7O_4S$
精确相对分子
质量: 391.106 3

PDI-2

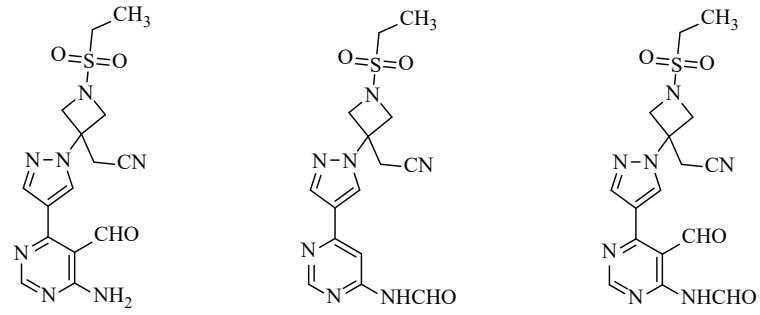
化学式: $C_{15}H_{19}N_7O_3S$
精确相对分子
质量: 377.127 0

PDI-3

化学式: $C_{14}H_{17}N_7O_2S$
精确相对分子
质量: 347.116 4

PDI-4

化学式: $C_{16}H_{19}N_7O_4S$
精确相对分子
质量: 405.121 9



PDI-5

化学式: $C_{15}H_{17}N_7O_3S$
精确相对分子质量: 375.111 4

PDI-6

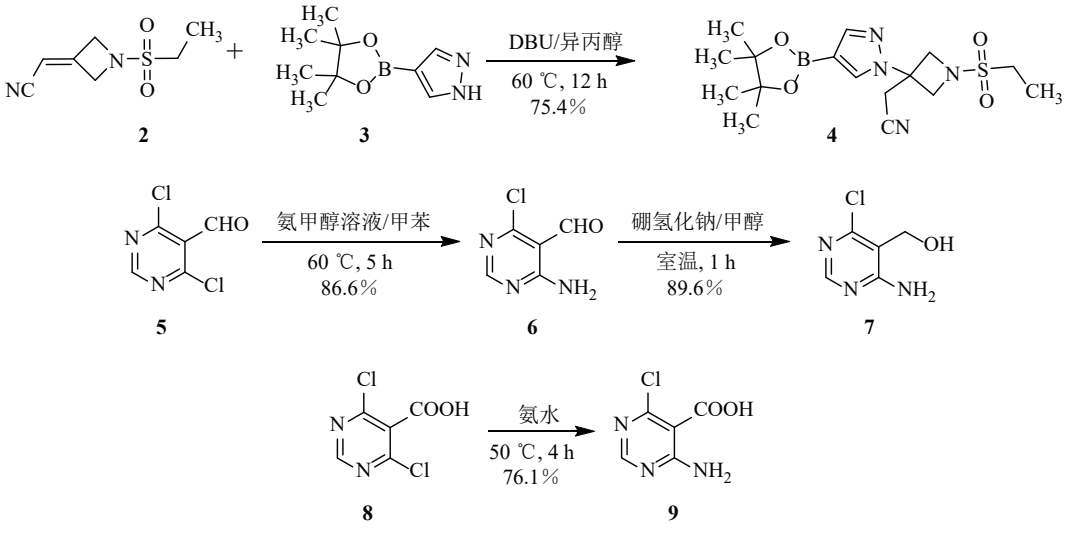
化学式: $C_{15}H_{17}N_7O_3S$
精确相对分子质量: 375.111 4

PDI-7

化学式: $C_{16}H_{17}N_7O_4S$
精确相对分子质量: 403.106 3

图 3　1 的 7 种光降解杂质可能结构

Fig.3　Possible Chemical Structures of Seven Photodegradation Impurities of **1**



2　**3**　**4**　**5**　**6**　**7**　**8**　**9**

图 4　1 光降解杂质关键中间体的合成路线

Fig.4　Synthetic Routes of Key Intermediates for Photodegradation Impurities of **1**

化反应，得 **PDI-4**（图 6），收率 49.6%（以 **PDI-2** 计），纯度 97.5%。

以化合物 **4** 和 4- 氨基 -6- 氯嘧啶（**10**）为原料，经 $Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$ 催化的 Suzuki 偶联反应，得 **PDI-3**（图 7），收率 72.5%（以 **4** 计），纯度 98.3%。

以 **PDI-3** 和乙酸甲酸酐为原料，在 THF 中经酯化反应，得 **PDI-6**（图 7），收率 87.8%（以 **PDI-2** 计），纯度 98.7%。

用 **4** 和 **6** 经 $Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$ 催化的 Suzuki 偶联反应，得 **PDI-5**（图 8），收率 67.6%（以 **4** 计），纯度 96.7%。

以 **PDI-5** 和乙酸甲酸酐为原料，在 THF 中经酯化反应，得 **PDI-7**（图 8），收率 83.5%（以 **PDI-5** 计），纯度 97.8%。

实验部分

2-[1-（乙基磺酰基）-3-[4-（4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -1- 基］氮杂环丁烷 -3- 基］乙腈（4）

将化合物 **2**（18.62 g，100.0 mmol）、化合物 **3**（20.37 g，105.0 mmol）、DBU（2.0 mL）和异丙醇（160 mL）加至 500 mL 反应瓶中，升至 60 ℃搅拌反应 12 h。向反应液中加入正庚烷（40 mL）后冷却至室温，继续搅拌 2 h。抽滤，滤饼用异丙醇和正庚烷（体积比 1 ∶ 1）的混合溶液（80 mL）洗涤后，于 60 ℃

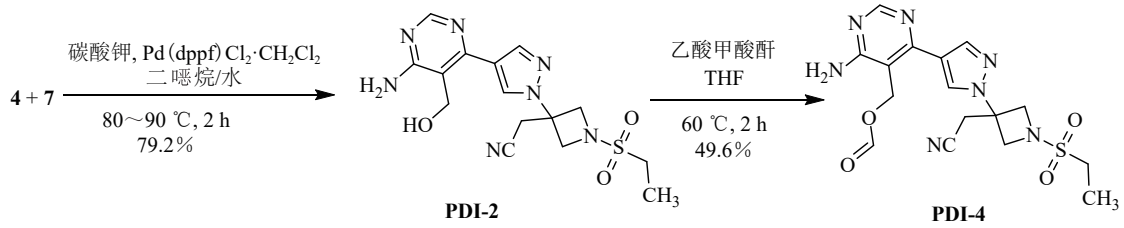


图 6　PDI-2 和 PDI-4 的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of **PDI-2** and **PDI-4**

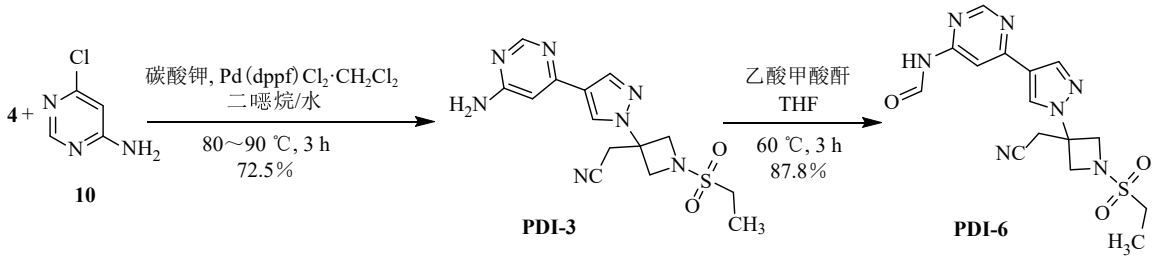


图 7　PDI-3 和 PDI-6 的合成路线

Fig.7　Synthetic Route of **PDI-3** and **PDI-6**

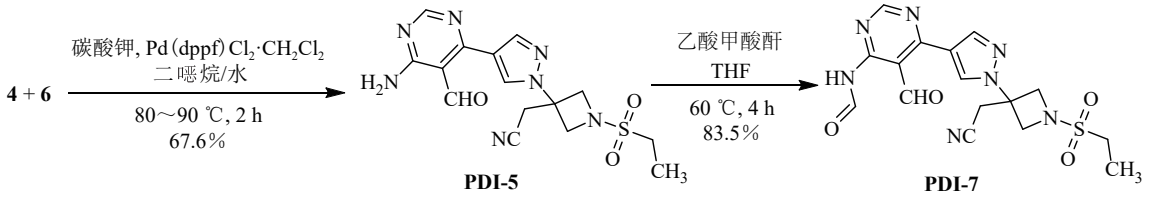


图 8　PDI-5 和 PDI-7 的合成路线

Fig.8　Synthetic Route of **PDI-5** and **PDI-7**

减压干燥得浅棕色固体 **4**(28.69 g，75.4%)，无需纯化即可用于下步反应。MS-ESI：381.171 4[M+H]$^+$。

4- 氨基 -6- 氯 -5- 醛基嘧啶（6）

将化合物 **5**(8.85 g，50 mmol)、7 mol/L 氨甲醇溶液（10 mL）和甲苯（100 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 60 ℃搅拌反应 2 h 后，再加 7 mol/L 氨甲醇溶液（7 mL）并搅拌 3 h。反应液减压浓缩，向剩余物中加乙酸乙酯和正己烷（体积比 1 ∶ 1）的混合溶液（50 mL），室温搅拌打浆 1 h 后抽滤，滤饼用正己烷（25 mL）洗涤，于 60 ℃；减压干燥得黄色固体 **6**(6.82 g，86.6%)，无需纯化即可用于下步反应。MS-ESI：158.019 1[M+H]$^+$。

（4- 氨基 -6- 氯嘧啶 -5- 基）甲醇（7）

将化合物 **6**(3.15 g，20 mmol）和甲醇（20 mL）加至 100 mL 反应瓶中，搅拌，控温 20 ～ 30 ℃分批加入硼氢化钠（1.51 g，40.0 mmol），室温搅拌 1 h。反应液减压浓缩，向剩余物中加水（20 mL），后用乙酸乙酯（60 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得浅黄色固体 **7**(2.86 g，89.6%)，无需纯化即可用于下步反应。MS-ESI：160.028 9[M+H]$^+$。

4- 氨基 -6- 氯嘧啶 -5- 羧酸（9）

将化合物 **8**(10.00 g)、25%～ 28%氨水（20 mL）和水（60 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 50 ℃并搅拌反应 4 h。冷却至室温后，用浓盐酸调节 pH 值至 2 ～ 3，继续搅拌 1 h 后抽滤，滤饼用水（25 mL）洗涤，将湿滤饼加至乙醇（100 mL）中，室温搅拌打浆 1 h 后抽滤，滤饼于 60 ℃减压干燥得类白色至浅黄色固体 **9**(6.84 g，76.1%)，无需纯化即可用于下步反应。MS-ESI：174.013 5[M+H]$^+$。

4- 氨基 -6-[1-[3-（氰甲基）-1-（乙基磺酰基）- 氮杂环丁烷 -3- 基]-1*H*- 吡唑 -4- 基] 嘧啶 -5- 羧酸（PDI-1）

在氮气保护下，将化合物 **4**(8.36 g，22.0 mmol)、化合物 **9**(3.46 g，20.0 mmol)、碳酸钾（8.29 g，60.0 mmol）和 Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(0.82 g，1.0 mmol，安耐吉化学)，以及二噁烷、水和 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（体积比 1 ∶ 1 ∶ 1）的混合溶液（75 mL）加至 250 mL 反应瓶，升温至 80 ～ 90 ℃搅拌 5 h，TLC[展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液冷却至室温，用乙酸乙酯（50 mL×3）洗涤，静置分层，水相用浓盐酸调节 pH 至 2 ～ 3 后，再加乙醇（100 mL），室温搅拌 14 h。抽滤，滤饼用乙醇（25 mL）洗涤，经柱色谱[洗脱剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1)] 分离、纯化，得灰白色固体 **PDI-1**(4.27 g，54.5%)。mp 225 ～ 228 ℃。纯度 99.1%[HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为 5 mmol/L 磷酸氢二钾水溶液（用磷酸调至 pH 6.5)，B 为乙腈，梯度洗脱（0—3 min，B 15%；3—18 min，B 15%—35%；18—23 min，B 35%—55%；23—28 min，B 55%；28—28.1 min，B 55%—15%；28.1—35 min，B 15%)；检测波长 220 nm；柱温 25 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ：13.56(br s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.17(s, 2H), 4.45(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 4.20(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 3.22（q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.23(t, *J*=7.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ：169.11, 161.61, 158.59, 154.69, 140.32, 130.69, 121.95, 117.08, 106.17, 59.05, 56.30, 43.76, 27.03, 7.88。MS-ESI：392.114 5[M+H]$^+$。

2-[3-[4-[6- 氨基 -5-（羟甲基）嘧啶 -4- 基]-1*H*- 吡唑 -1- 基]-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基]- 乙腈（PDI-2）

在氮气保护下，将化合物 **4**(8.36 g，22.0 mmol)、化合物 **7**(3.18 g，20.0 mmol)、碳酸钾（8.29 g，60.0 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(0.82 g，1.0 mmol)、二噁烷和水（体积比 2 ∶ 1）的混合溶液（75 mL）加至 250 mL 反应瓶，升至 80 ～ 90 ℃搅拌反应 2 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯]跟踪反应。反应液静置冷却至 40 ～ 50 ℃，有机相减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂 二氯甲烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 4)] 分离、纯化，得类白色固体 **PDI-2**(5.98 g，79.2%)。mp 122 ～ 126 ℃。纯度 97.4%（HPLC 归一化法，条件同 **PDI-1**)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ：8.50(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.07(s, 1H), 6.75(s, 2H),

5.17(t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.50(d, *J*=5.3 Hz, 2H), 4.48(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 4.21(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.22(q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.24(t, *J*=7.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ：163.39, 156.83, 154.73, 140.54, 129.79, 121.41, 116.67, 111.51, 58.60, 55.92, 55.78, 43.40, 26.68, 7.45。MS-ESI：378.131 1[M+H]$^+$。

2-[3-[4-(6-氨基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]乙腈(PDI-3)

在氮气保护下，将化合物**4**(8.36 g，22.0 mmol)、化合物**10**(2.59 g，20.0 mmol)、碳酸钾(8.29 g，60.0 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(0.82 g，1.0 mmol)、二噁烷和水(体积比2∶1)的混合溶液(75 mL)加至250 mL反应瓶，升至80～90 ℃搅拌反应3 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和THF(体积比3∶1)]跟踪反应。反应液静置冷却至40～50 ℃，分层，有机相减压浓缩，剩余物经柱色谱[洗脱剂 乙酸乙酯和THF(体积比5∶1)]分离、纯化，得类白色固体**PDI-3**(5.04 g，72.5 %)。mp 182～185 ℃。纯度98.3 %(HPLC归一化法，条件同**PDI-1**)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ：8.67(s, 1H), 8.34(d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 6.82(s, 2H), 6.64(d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.50(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 4.20(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.22(q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.24(t, *J*=7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ：163.96, 158.61, 155.71, 138.57, 128.44, 122.66, 116.65, 98.56, 58.56, 55.90, 43.33, 26.65, 7.43。MS-ESI：348.124 5[M+H]$^+$。

2-[3-[4-(6-氨基-5-甲酰基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]乙腈(PDI-5)

在氮气保护下，将化合物**4**(8.36 g，22.0 mmol)、化合物**6**(3.14 g，20.0 mmol)、碳酸钾(8.29 g，60.0 mmol)和Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(0.82 g，1.0 mmol，安耐吉化学)、二噁烷和水(体积比2∶1)的混合溶液(75 mL)加至250 mL反应瓶，升至80～90 ℃搅拌反应2 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和二氯甲烷(体积比3∶2)]跟踪反应。反应液静置冷却至40～50 ℃，分层，有机相并减压浓缩。浓缩残留物经柱色谱[洗脱剂 乙酸乙酯和二氯甲烷(体积比2∶3)]纯化得黄色固体**PDI-5**(5.08 g，67.6 %)。mp 183～187 ℃。纯度96.7%(HPLC归一化法，条件同**PDI-1**)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)：10.19(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50(br s, 1H), 8.27(br s, 1H), 8.15(s, 1H), 4.53(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 4.22(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 3.22(q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.24(t, *J*=7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ：191.91, 162.52, 161.79, 160.92, 141.43, 132.21, 119.23, 116.61, 107.69, 58.47, 56.08, 43.38, 26.74, 24.66, 7.43。MS-ESI：376.119 5[M+H]$^+$。

[4-氨基-6-[1-[3-(氰甲基)-1-(乙基磺酰基)-氮杂环丁烷-3-基]-1*H*-吡唑-4-基]嘧啶-5-基]-甲酸甲酯(PDI-4)

乙酸甲酸酐的合成：在氮气保护下，将88%甲酸(10.5 g，200 mmol)和乙酸酐(12.0 g，200 mmol)加至100 mL反应瓶中，升至60 ℃搅拌反应2 h，得乙酸甲酸酐粗产物备用。

将**PDI-2**(754 mg，2.0 mmol)、乙酸甲酸酐(1 mL)、THF(5 mL)加至25 mL反应瓶中，升至60 ℃搅拌反应2 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和二氯甲烷(体积比1∶1)]跟踪反应。反应液减压浓缩后，剩余物经柱色谱[洗脱剂 乙酸乙酯和二氯甲烷(体积比1∶2)]分离、纯化，得类白色固体**PDI-4**(402 mg，49.6%)。mp 146～151 ℃。纯度97.5%(HPLC归一化法，条件同**PDI-1**)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ：8.45(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.05(br s, 2H), 5.13(s, 2H), 4.48(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.20(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.22(q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.23(t, *J*=7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ：163.53, 162.33, 158.04, 156.73, 139.88, 129.90, 121.02, 116.61, 105.51, 59.11, 58.61, 55.90, 43.37, 26.60, 7.42。MS-ESI：406.130 5[M+H]$^+$。

***N*-[6-[1-[3-(氰甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-1*H*-吡唑-4-基]嘧啶-4-基]甲酰胺(PDI-6)**

将**PDI-3**(694 mg，2.0 mmol)、乙酸甲酸酐(2 mL)和THF(5 mL)加至25 mL反应瓶，升至60 ℃并搅

拌反应 3 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和 THF（体积比 3 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液减压浓缩后，剩余物经柱色谱 [洗脱剂 乙酸乙酯和 THF（体积比 5 ∶ 1)] 分离、纯化，得类白色固体 **PDI-6**(659 mg，87.8％)。mp 172 ～ 174 ℃。纯度 98.7％ (HPLC 归一化法，条件同 **PDI-1**)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ：11.00 (d, 1H), 9.41 (br s, 0.6H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.10 ～ 8.65 (m, 2H), 7.26 (br s, 0.6H), 4.52 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 4.21 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.22 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ：162.33, 161.75, 158.51, 157.26, 139.13, 129.56, 121.87, 116.59, 104.29, 101.59, 58.48, 56.13, 43.37, 26.71, 7.43。MS-ESI：376.120 0 $[M+H]^+$。

***N*-[6-[1-[3-(氰甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷 -3- 基]-1*H*- 吡唑 -4- 基]-5- 甲酰基嘧啶 -4- 基]- 甲酰胺 (PDI-7)**

将 **PDI-5**(750 mg，2.0 mmol)、乙酸甲酸酐 (4 mL) 和 THF (5 mL) 加至 25 mL 反应瓶中，升至 60 ℃ 搅拌反应 4 h，TLC[展开剂 乙酸乙酯和二氯甲烷（体积比 3 ∶ 2)] 跟踪反应。将反应液减压浓缩后，剩余物经柱色谱 [洗脱剂 乙酸乙酯和二氯甲烷 (1 ∶ 1)] 分离、纯化，得黄色至棕色固体 **PDI-7**(674 mg，83.5％)。mp 197 ～ 201 ℃。纯度 97.8％ (HPLC 归一化法，条件同 **PDI-1**)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ：10.94 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.64 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.55 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.23 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.22 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ：193.12, 162.61, 161.95, 160.32, 157.13, 141.67, 133.02, 118.72, 116.55, 109.00, 58.42, 56.26, 43.45, 26.74, 7.43。MS-ESI：404.114 9 $[M+H]^+$。

参考文献：

[1] 王忱诚, 曾晋哲, 迟骁玮. 巴瑞替尼药理作用与临床应用研究进展[J]. 医药导报, 2025, **44**(2): 267-272.

[2] 陈本川. 治疗类风湿关节炎新药——巴瑞替尼(baricitinib)[J]. 医药导报, 2019, **38**(2): 279-287.

[3] 丁海欧, 王　攀. Janus激酶抑制药巴瑞替尼和乌帕替尼的药理机制及临床应用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, **39**(18): 2713-2717.

[4] 张　舒, 王其琼, 胡咏川, 等. 选择性JAK抑制剂——巴瑞替尼[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, **17**(8): 5-8.

[5] 殷科蕊, 吴紫阳, 汪皖青, 等. 3种口服Janus激酶抑制剂治疗特应性皮炎的临床综合评价[J]. 中国药房, 2024, **35**(12): 1419-1425.

[6] 王兰庭, 骆肖群. 特应性皮炎治疗用靶向药物的研究进展[J]. 上海医药, 2023, **44**(19): 35-39.

[7] 金德恩, 王小燕, 李　哲. 巴瑞替尼联合疗法对类风湿性关节炎的效果及对内循环状态和骨代谢的影响[J]. 世界临床药物, 2024, **45**(9): 962-966.

[8] 郝春宁, 刘岐焕. 巴瑞替尼治疗中重度活动性类风湿关节炎的疗效[J]. 江苏医药, 2023, **49**(6): 614-617.

[9] 丁韵卜, 毕凌波, 王超凡. 巴瑞替尼治疗中重度斑秃的临床研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2025, **54**(1): 6-10.

[10] 李　玲, 周乃慧. Janus激酶抑制剂在斑秃治疗中的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2025, **54**(1): 59-64.

[11] 夏训明. 美国FDA紧急批准巴瑞替尼(baricitinib)与瑞德西韦联用治疗重症新冠肺炎[J]. 广东药科大学学报, 2020, **36**(6): 833.

[12] 章建明, 陈　赓, 裴欣宇, 等. 巴瑞替尼有关物质的合成方法: 中国, 116514782A [P]. 2023-08-01.