# JAK 抑制剂巴瑞替尼的合成工艺改进

王少林[1,2]，郭立红[2]，徐　杰[2]，翟立海[1,2]*

（1. 泰山学院化学化工学院，山东泰安 271000；2. 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：**以 4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶为起始物料，经特戊酰氧基甲基保护、Kochi-Fürstner 偶联反应、Vilsmeier-Haack 反应、吡唑环化、Michael 加成、脱保护共 6 步反应，制备 JAK 抑制剂巴瑞替尼。该路线总收率 61%，终产物 HPLC 纯度高于 99.8%，总杂低于 0.50%，任一单杂低于 0.10%。终产物及其中间体的化学结构均经核磁共振氢谱、碳谱以及 HRMS 确证。该优化工艺所用物料经济、易得，避免使用昂贵的钯金属催化剂，消除了重金属残留超标的风险。

**关键词：**巴瑞替尼；JAK 抑制剂；合成工艺；工艺优化；类风湿性关节炎

**中图分类号：**TQ460.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)06-0648-08

**引用：**王少林, 郭立红, 徐　杰, 等. JAK抑制剂巴瑞替尼的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(6): 648-655.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.06.004

# Improved Synthesis of JAK Inhibitor Baricitinib

WANG Shaolin[1,2], GUO Lihong[2], XU Jie[2], ZHAI Lihai[1,2]*

(*1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Taishan University, Taian 271000; 2. Shandong Technology Innovation Center of Chiral Pharmaceutical, National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

**ABSTRACT**: Starting from 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, the JAK inhibitor baricitinib was synthesized through a six-step process including pivaloyloxymethyl protection, Kochi-Fürstner coupling reaction, Vilsmeier-Haack reaction, pyrazolyle cyclization, Michael addition and deprotection, with a total yield of 61% . The HPLC purity of the final product was more than 99.8% , with total impurities less than 0.5% and any single impurity less than 0.1% . The chemical structures of the final product and its intermediates were confirmed by $^{1}$H NMR, $^{13}$C NMR and HRMS. The raw materials used in this optimized synthetic process were inexpensive and readily available. This process avoids the use of expensive palladium catalysts, eliminating the risk of heavy metal contamination in the final product.

**Key Words**: baricitinib; JAK inhibitor; synthetic process; process optimization; rheumatoid arthritis

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 登录号为 1187594-09-7。**1** 由美国 Eli Lilly 和 Incyte 公司联合研制，商品名 Olumiant®，是一种可逆的 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂。2017 年 2 月，**1** 经欧盟批准，单药或联合甲氨蝶呤治疗对一种或多种抗风湿药物缓解不足或不耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成人患者；2018 年 6 月，**1** 经 FDA 批准，治疗对一种或多种肿瘤坏死因子抑制剂疗效不佳或不耐受的中重度活动性类风湿关节炎成年患者。目前，**1** 已在中国获批上市，治疗类风湿关节炎及重度斑秃、幼年特发性关节炎的成人患者[1]。

据文献[2-4]报道，以 4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］-

**收稿日期：**2025-10-11

**基金项目：**泰山产业领军人才项目（tscx202507102）

**作者简介：**王少林，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及其固态结晶工艺的研究。

嘧啶（**2**）为起始物料合成 **1** 的方法主要有 5 种，具体如图 1 ～ 5 所示。

路线一[5]：化合物 **2** 依次经 2-（三甲基硅基）-乙氧基甲基［2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl，SEM］保护、钯催化的 Suzuki-Miyaura 偶联反应、脱除 1-乙氧基乙基保护、Michael 加成反应、脱 SEM 保护 5 步反应，得目标产物 **1**，总收率 57%。该路线在制备中间体 4- 氯 -7-［2-（三甲基硅基）乙氧基甲基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（**3**）时，以氢化钠为强碱性试剂，虽然提升了反应速率、缩短了反应时间，但其高腐蚀性和易燃性也增加了安全隐患；此外，中间体 **3** 和产物 **1** 均需用硅胶柱色谱纯化，耗时长、三废严重、操作复杂。

路线二[5]：化合物 **2** 依次经特戊酰氧基甲基（pivaloyloxymethyl，POM）保护、Suzuki-Miyaura 偶联反应、脱除 1- 乙氧基乙基保护、Michael 加成反应、脱 POM 保护 5 步反应，得目标产物 **1**，总收率 60%。相较于 2-（三甲基硅基）乙氧甲基氯［2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride，SEMCl］，该路线中保护 **2** 所用的试剂特戊酸氯甲酯（pivaloyloxymethyl chloride，POMCl）更经济，且沸点低、易处理，但同样使用了氢化钠；四（三苯基膦）钯［$Pd(PPh_3)_4$，每 1 kg 市售价格大于 50 000 元］的使用，不仅增加了生产成本，也增加了原料药重金属残留

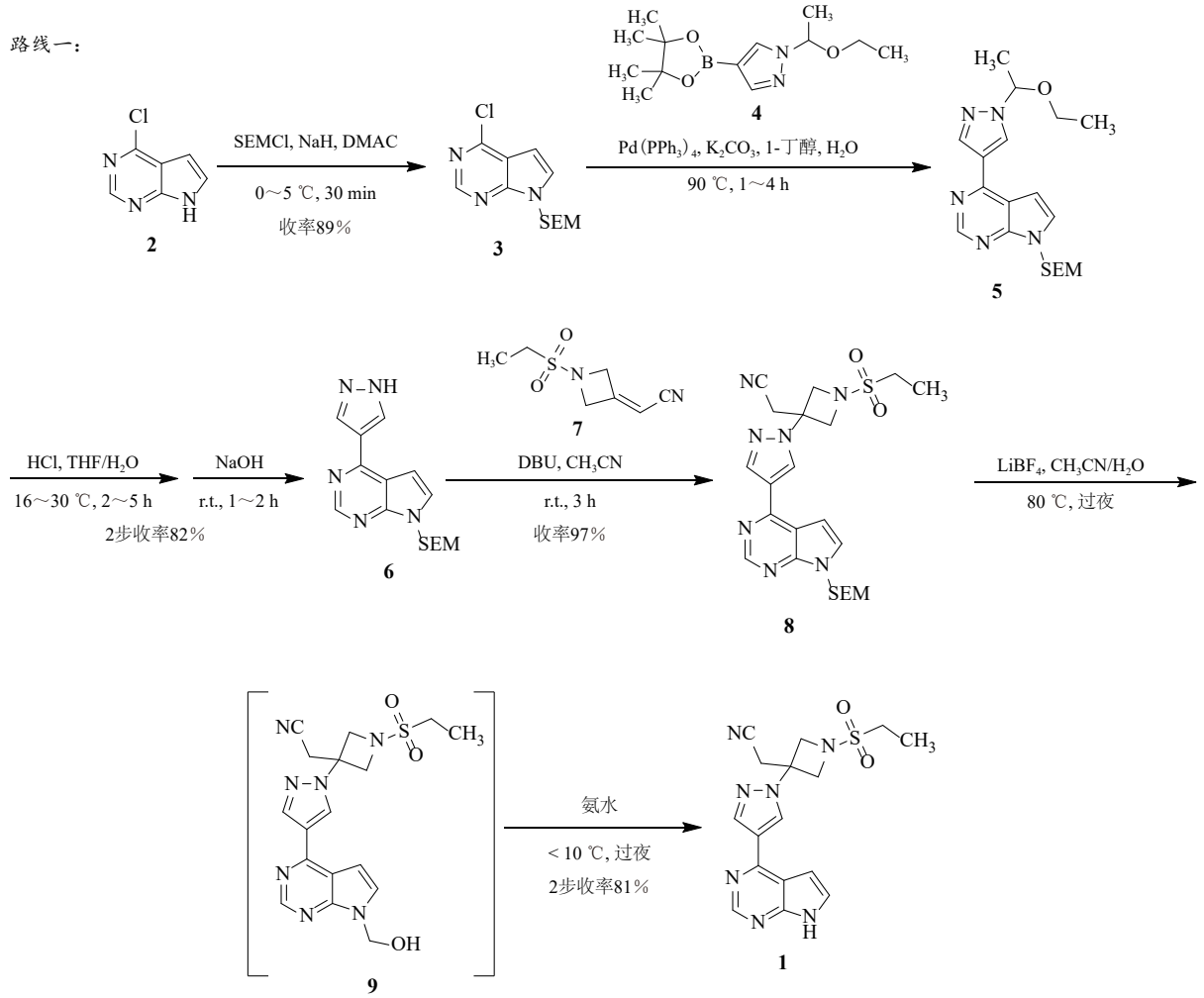



**图 1　1 的文献合成路线一**

Fig.1　Synthetic Route One of **1** in the Literature

量超标的风险。相较于路线一中需两步反应才能脱去 SEM 保护基，路线二中经 POM 保护的［4-［1-［3-（氰基甲基）-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基］-1*H*- 吡唑 -4- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基］特戊酸甲酯（**13**），在氢氧化钠水溶液中脱保护，即可得目标产物 **1**。但按文献[5]所述方法重复试验时发现，终产物 **1** 中仍有 0.3%以上的 2-［1-（乙基磺酰基）-3-［4-［7-（羟甲基）-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 基］-1*H*- 吡唑 -1- 基］氮杂环丁烷 -3- 基］乙腈（**9**）残留，无法满足原料药的质量要求。

路线三[6]：化合物 **2** 经叔丁氧羰基（*t*-butyloxycarbonyl，Boc）保护，得 4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶 -7- 羧酸叔丁酯（**14**）；4- 吡唑硼酸频哪醇酯（**15**）和 2-［1-（乙基磺酰基）-3- 氮杂环丁亚基］乙腈（**7**）经 Michael 加成反应，得 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］-3- 氮杂环丁烷乙腈（**16**）；**14** 和 **16** 经 Suzuki-Miyaura 偶联反应，得 4-［1-［3-（氰基甲基）-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基］-1*H*- 吡唑 -4- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 羧酸叔丁酯（**17**），最后脱 Boc 保护得 **1**，总收率 87%（以 **2** 计）。该路线步骤少、总收率高，但所用催化剂 4,5- 双二苯基膦 -9,9- 二甲基氧杂蒽二氯化钯［$Pd(XantPhos)Cl_2$］更加昂贵（每 1 kg 市售价格大于 130 000 元）；此外，为降低钯残留量，需用巯基硅胶色谱柱进行吸附，导致操作难度和生产成本增大；在裂解脱除 **17** 的 Boc 保护基时，涉及高温、高压（140 ℃，2 MPa）的反应条件，存在安全隐患。

路线四[7]：化合物 **2** 依次经对甲苯磺酰氯（tosyl chloride，TsCl）保护、亲核取代、脱酯 / 脱保护、酯水解、Vilsmeier-Haack 反应得到关键中间体（*E*）-*N*-［3-（二甲基氨基）-2-（7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 基）-亚烯丙基］-*N*- 甲基甲铵高氯酸盐（**22**），**22** 和 2-［1-（乙基磺酰基）-3- 肼基氮杂环丁烷 -3- 基］乙腈（**23**，通过 **7** 与水合肼反应获得）环化，得目标产物 **1**，总收率仅 12%（以 **2** 计）。中间体 2-（7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶 -4- 基）乙酸乙酯（**20**）、2-（7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶 -4- 基）乙酸（**21**）均需硅胶柱色谱纯化，操作复杂，不适合工业化生产。

路线五[7]：提供了关键中间体 **22** 的另一种合成方法。化合物 **2** 依次经叔丁基二甲基氯硅烷（*t*-butyldimethylchlorosilane，TBSCl）保护、Kochi-Fürstner

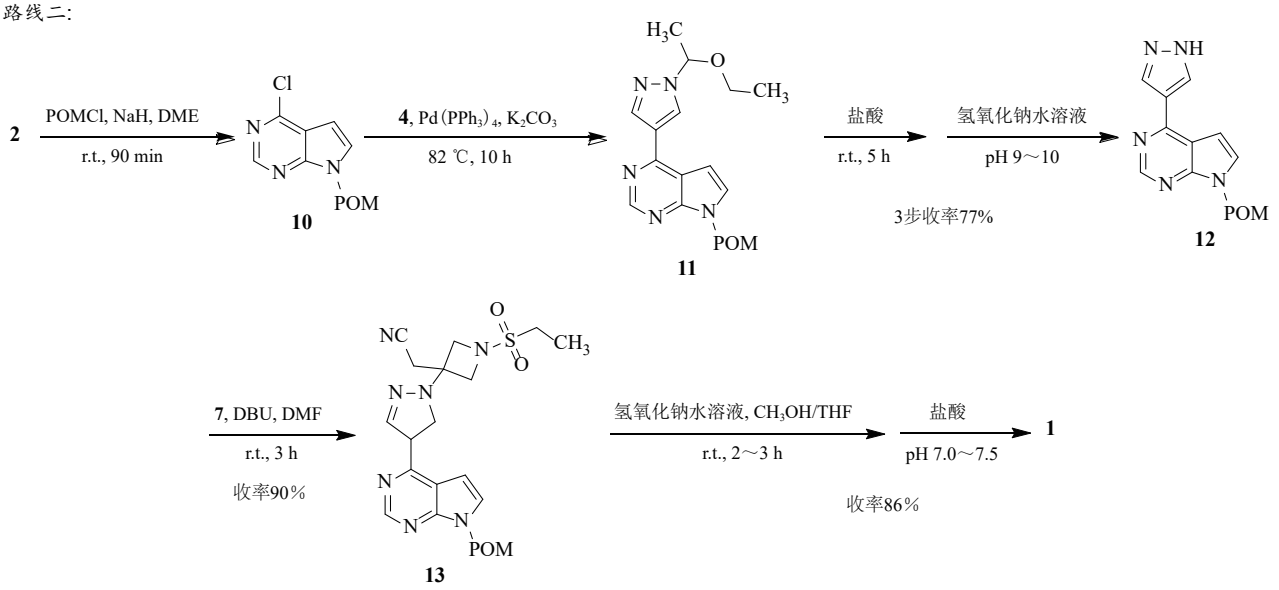



**图 2　1 的文献合成路线二**

Fig.2　Synthetic Route Two of **1** in the Literature

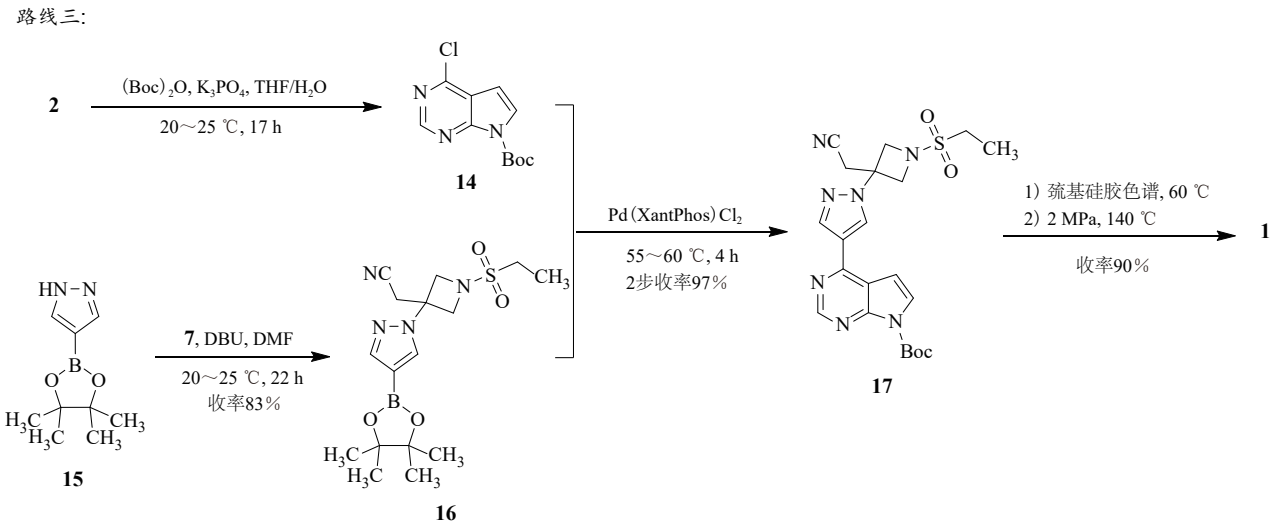



**图 3　1 的文献合成路线三**

Fig.3　Synthetic Route Three of **1** in the Literature

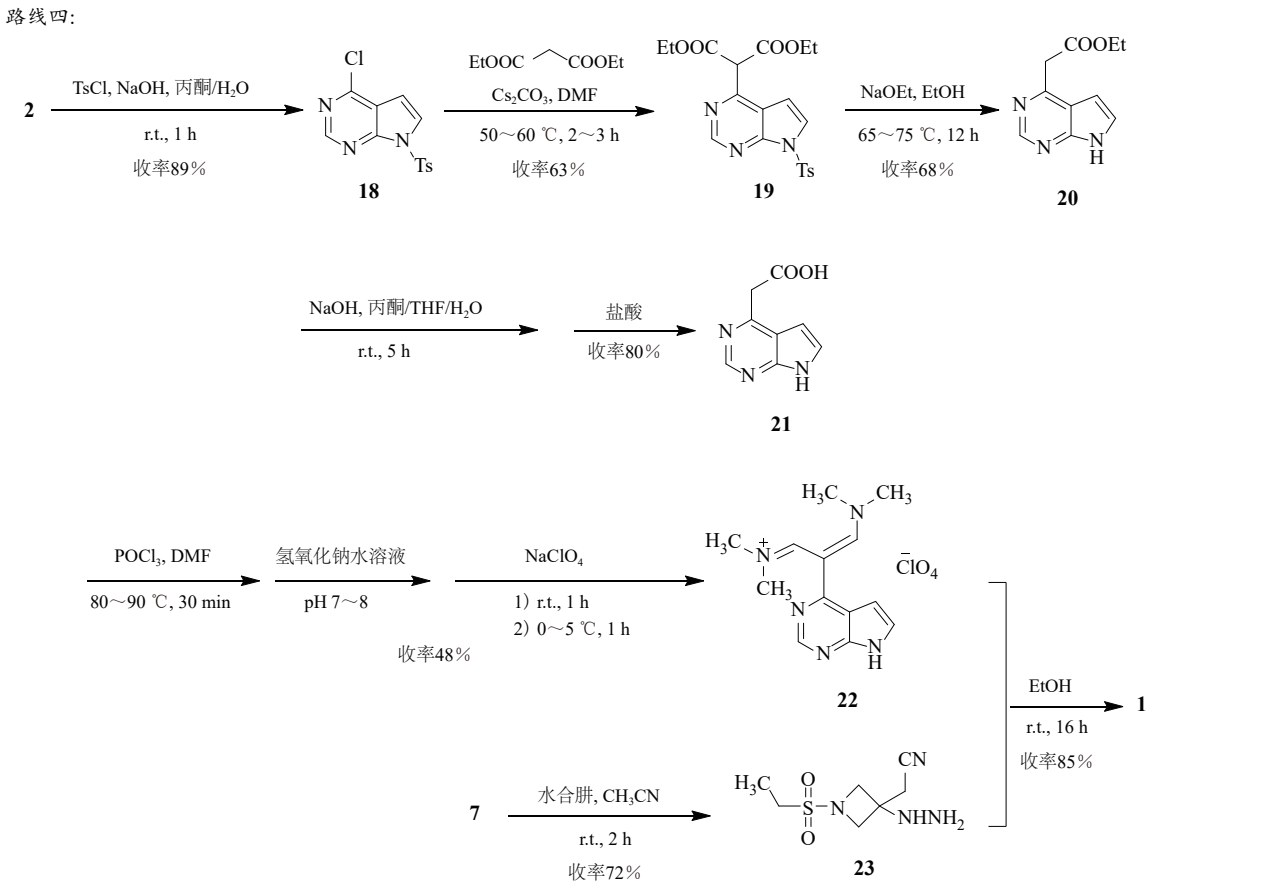



**图 4　1 的文献合成路线四**

Fig.4　Synthetic Route Four of **1** in the Literature

偶联反应、脱保护、Vilsmeier-Haack 反应得到 **22**。**22** 和 **23** 经与路线四相同的后续反应，得目标产物 **1**，总收率 50%。相较于路线四，该路线避免了 2 次柱色谱纯化，操作简便，总收率大幅提高，具有较好的应用前景。

本研究基于路线二与路线五，优化了 **1** 的合成工艺，具体如图 6 所示。**2** 经 POM 保护、Kochi-Fürstner 偶联反应、Vilsmeier-Haack 反应、吡唑环化、Michael 加成、脱保护 6 步反应得 **1**，总收率 61%，HPLC 纯度 99.8%，任一单杂低于 0.1%。

**2** 和 POMCl 经亲核反应，得（4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基）特戊酸甲酯（**10**）。**10** 与甲基溴化镁在乙酰丙酮铁的催化作用下进行 Kochi-Fürstner 偶联反应，得（4- 甲基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基）特戊酸甲酯（**27**）。**27** 与 Vilsmeier 试剂反应所得的反应液不经后处理，直接与水合肼进行吡唑环化反应，得［4-（1*H*- 吡唑 -4- 基）-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶 -7- 基］特戊酸甲酯（**12**）。**12** 与 **7** 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 Michael 加成反应，得 **13**。**13** 在碱性水溶液中脱 POM 保护得 **1**。总收率 61%（以 **2** 计），纯度 99.82%。

以 **2** 为起始物制备 **10** 时，首先对不同的保护试剂［SEMCl、$(Boc)_2$、TsCl、POMCl］进行筛选。当选用 POMCl 时，**2** 残留量低且反应收率高。之后，对碱（碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺）进行筛选，以避免高腐蚀性、易燃性氢化钠的使用，结果显示使用碳酸钾与三乙胺均可获得较高收率；基于成本考量，碳酸钾为更优选择。此外，在 DMF 溶剂中添加水为助溶剂，能明显提高收率，原因推测是水增加了反应体系中碳酸钾的溶解量。

以 **10** 为底物制备 **27** 时，首先对乙酰丙酮铁的用量（0.01、0.02、0.05 eq）进行优化（甲基溴化镁投料量为 1.0 eq）。结果显示收率随其用量的增加而提高，但在 0.02 eq 后增长趋缓。基于经济性考量，确定 0.02 eq 为优化用量。之后考察甲基溴化镁的用量（1.0、1.2、1.5 eq），观察到用量为 1.2 eq 时收率较高。

以 **27** 为底物，“一锅法”制备 **12** 时，首先筛选了氯化剂（草酰氯、三光气、三氯氧磷）。在氯化剂投料量为 2.0 eq、水合肼投料量为 8.0 eq 时，使用三氯氧磷的收率较高。随后，考察三氯氧磷用量（1.0、2.0、3.0、5.0 eq）的影响。结果显示其用量为 3.0 eq 时收率较高。最后，考察水合肼用量（5.0、8.0、10.0、13.0、15.0 eq），观察到水合肼用量增至 13.0 eq 时收率较高，故选用。

本试验中使用了过量的三氯氧磷，而该试剂与水合肼混合时会放热。因此，在放大生产过程中，应特别关注以下 3 点。①应避免在密闭条件下进行反应，需保持开放或与大气连通。②严禁将水合肼加至含有过量三氯氧磷的反应体系中。③先将含有过量三氯氧磷的热反应液冷却至室温，再缓慢滴加至预冷（0 ℃）的水合肼溶液中。在试验过程中应实时监测反应体系温度，并调控滴加速率：体系温度不可过高，以避免溶剂沸腾引发冲料；也不可过低，

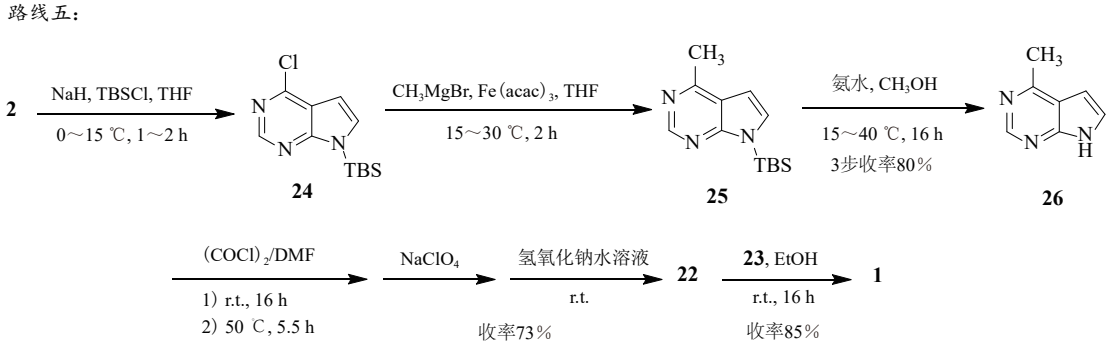



**图 5　1 的文献合成路线五**

Fig.5　Synthetic Route Five of **1** in the Literature

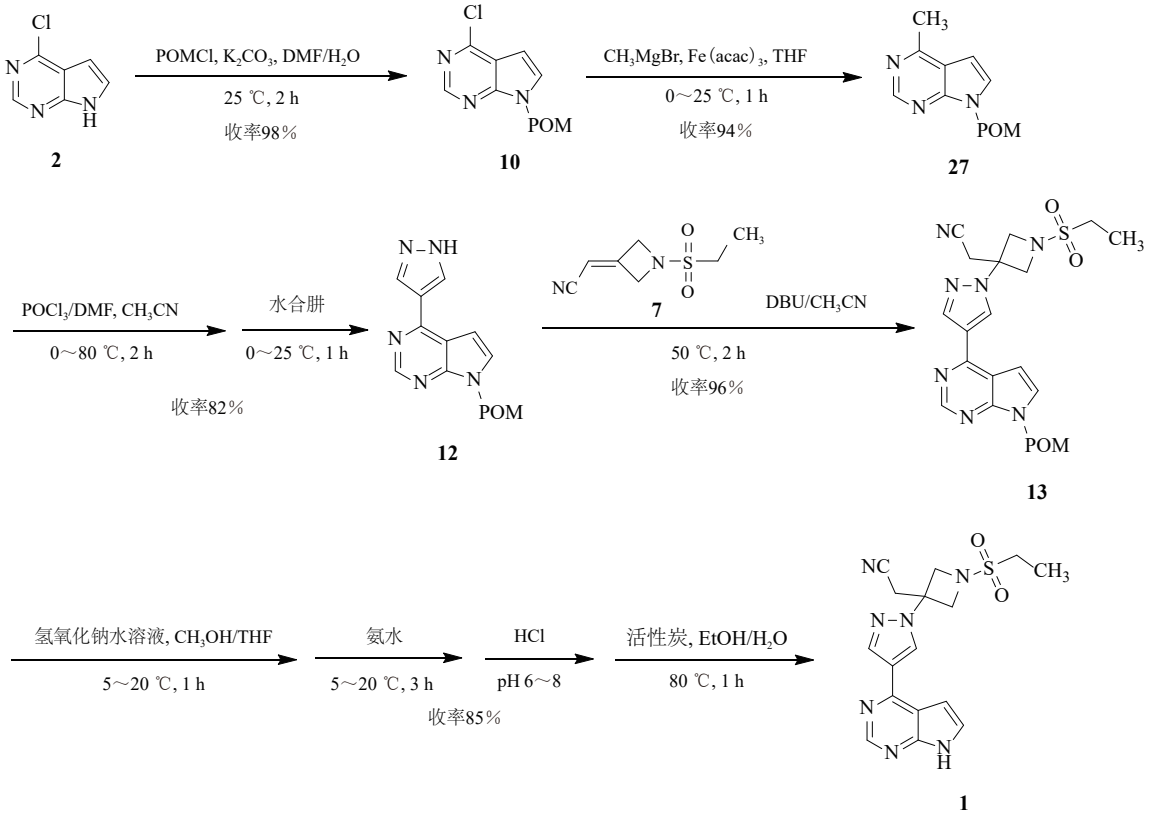



**图 6　1 的优化合成路线**

Fig.6　Improved Synthetic Route of **1**

否则不利于三氯氧磷充分淬灭，易造成物料蓄积，进而诱发热失控，发生爆炸安全风险。因此，本研究选择内温为 10 ～ 25 ℃。此外，三氯氧磷和水合肼均有毒性，需在良好通风条件下使用，并做好个人防护。

以 **12** 和 **7** 为底物制备 **13** 时，首先筛选溶剂（乙腈、异丙醇、DMF），结果显示使用乙腈时收率较高；随后考察催化剂 DBU 的用量（0.02、0.05、0.07 eq），观察到用量为 0.05 eq 时收率较高。

以 **13** 为底物制备 **1** 时，首先考察碱性试剂［氢氧化钠（1.1、1.4、2.0 eq）、氢氧化钠（1.4 eq）+ 氨水（0.1 L/mol）、氢氧化钠（1.4 eq）+ 氨水（0.3 L/mol）、氢氧化钠（1.4 eq）+ 氨水（0.5 L/mol）］的影响。其中，氢氧化钠（1.4 eq）与足量氨水联用，可将 **9** 的含量降至 0.1％以下。因所得粗品呈浅棕色，故考察了不同试剂［硅藻土、珍珠岩、100 ～ 200 目（75 ～ 150 μm）硅胶和活性炭］的脱色效果，结果显示活性炭较优；进一步增加其用量，虽能增强脱色、除杂效果，却会降低收率。基于此，确定优化脱色条件为每 1 mol **13** 使用活性炭 20 g。

综上所述，该改进工艺实现了成本、安全与效能的多重优化。①所用物料价廉、易得，且完全避免了昂贵钯金属催化剂的使用，在源头上杜绝了重金属残留的风险；②相较于现有路线五，采用“一锅法”构建吡唑环，简化了操作流程，降低了时间与物料成本，并通过避免中间体分离步骤，有效降低了中间体损失，总收率由 50％提升至 61％；③在显著提升生产效率的同时，终产品仍符合质量标准（草案）的要求（HPLC 纯度高于 99.50％，总杂低于 0.50％，任一单杂低于 0.10％）。

## 实验部分

**（4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基）特戊酸甲酯（10）**

将 DMF（500 mL）、水（50 mL）、碳酸钾（345.5 g，2.50 mol）、**2**（153.6 g，1.00 mol，安徽泽升科技股份有限公司）和 POMCl（181.7 g，1.20 mol，安徽泽升科技股份有限公司）依次加至 5 L 反应瓶中，25 ℃搅拌 2 h，TLC［展开剂 乙酸乙酯和石油醚（体积比 1 ∶ 2）］跟踪反应。反应结束后加水（2.5 L），得白色混悬液。抽滤，滤饼用水（500 mL）洗涤，于 60 ℃鼓风干燥 12 h，得类白色固体 **10**（262.9 g，98 %），纯度 99.78 %［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%）；柱温 25 ℃；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 30.4 min］。mp 74 ～ 76 ℃。$^1$H NMR（600 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 8.72（s, 1H），7.84（d, *J*=3.7 Hz, 1H），6.73（d, *J*=3.7 Hz, 1H），6.24（s, 2H），1.07（s, 9H）；$^{13}$C NMR（150 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 176.89, 151.15, 151.10, 151.01, 131.59, 117.09, 99.91, 66.87, 38.26, 26.51。ESI-MS: 268.085 9［M+H］$^+$。

**（4- 甲基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基）特戊酸甲酯（27）**

将 THF（1.6 L）、**10**（214.2 g，0.80 mol）和 乙酰丙酮铁（5.6 g，16 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）加至 5 L 反应瓶中，氮气置换 3 次后，于 0 ℃滴加 3.0 mol/L 甲基溴化镁的 2- 甲基四氢呋喃（320 mL，0.96 mol）溶液，升至 25 ℃搅拌 1 h，TLC［展开剂 乙酸乙酯和石油醚（体积比 1 ∶ 3）］跟踪反应。将反应液降至 －5 ～ 5 ℃，加入乙酸乙酯（800 mL）和 10%氯化铵水溶液（1.6 L），继续搅拌 10 min。混合液经硅藻土床过滤，再用乙酸乙酯（800 mL）洗涤硅藻土床，滤液和洗液合并后静置分层；红棕色有机相用 20%氯化钠水溶液（800 mL）洗涤、无水硫酸钠干燥，减压蒸除有机溶剂，得红棕色固体 **27**（186.3 g，94 %），纯度 96.02 %（HPLC 归一化法，条件同化合物 **10**。保留时间为 25.3 min）。mp 64 ～ 67 ℃。$^1$H NMR（600 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 8.71（s, 1H），7.62（d, *J*=3.7 Hz, 1H），6.74（d, *J*=3.7 Hz, 1H），6.21（s, 2H），2.66（s, 3H），1.07（s, 9H）；$^{13}$C NMR（150 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 177.00, 159.22, 151.35, 150.23, 129.13, 117.49, 100.50, 66.57, 38.26, 26.55, 21.12。ESI-MS: 248.139 0［M+H］$^+$。

**［4-（1*H*- 吡唑 -4- 基）-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基］特戊酸甲酯（12）**

将 DMF（700 mL）加至 2 L 反应瓶中，控温 －5 ～ 0 ℃，滴加三氯氧磷（345.0 g，2.25 mol），滴毕，升至 25 ℃搅拌 0.5 h，加入 **27**（185.3 g，0.75 mol）的乙腈（700 mL）溶液，升至 80 ℃反应 2 h，TLC（展开剂条件同化合物 **27**）跟踪反应。冷却，控温 10 ～ 25 ℃，将红棕色反应液滴加至预冷（0 ℃）的 80%水合肼（600 mL，9.87 mol，国药集团化学试剂有限公司）中。注意，该过程放热明显。滴毕，25 ℃搅拌反应 1 h，得红棕色悬浊液。向悬浊液中加水（3.0 L），抽滤，滤饼用水（500 mL）洗涤后于 60 ℃鼓风干燥 12 h，得红棕色固体 **12**（184.8 g，82 %）。纯度 95.15% （HPLC 归一化法，条件同化合物 **10**。保留时间为 22.3 min）。mp 247 ～ 250 ℃。$^1$H NMR（600 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 13.42（s, 1H），8.77（s, 1H），8.67（s, 1H），8.34（s, 1H），7.70（d, *J*=3.8 Hz, 1H），7.12（d, *J*=3.8 Hz, 1H），6.23（s, 2H），1.08（s, 9H）。$^{13}$C NMR（150 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 177.05, 151.62, 151.42, 151.24, 138.83, 129.68, 119.83, 113.26, 101.23, 66.56, 38.29, 26.57。ESI-MS: 300.147 3［M+H］$^+$。

**［4-［1-［3-（氰基甲基）-1-（乙基磺酰基）氮杂环丁烷 -3- 基］-1*H*- 吡唑 -4- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶 -7- 基］特戊酸甲酯（13）**

将乙腈（1.2 L）、**12**（179.6 g，0.60 mol）、**7**（122.9 g，0.66 mol，安徽泽升科技股份有限公司）和 DBU（4.6 g，30 mmol）加至 5 L 反应瓶中，于 50 ℃搅拌反应 2 h，

TLC（展开剂 乙酸乙酯）跟踪反应。将所得红棕色反应液冷却至 25 ℃，加入水（3.0 L），搅拌 1 h，得棕黄色悬浊液。抽滤，滤饼依次用水（600 mL）和乙醇（120 mL）洗涤，于 60 ℃鼓风干燥 12 h，得棕黄色固体 **13**（280.4 g，96%），纯度 97.66%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **10**。保留时间为 28.1 min）。mp 158 ～ 161 ℃（文献[8]：157 ～ 158 ℃）。$^1$H NMR（600 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 8.97（s, 1H）, 8.82（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 7.77（d, *J*=3.8 Hz, 1H）, 7.21（d, *J*=3.8 Hz, 1H）, 6.25（s, 2H）, 4.60（d, *J*=9.2 Hz, 2H）, 4.24（d, *J*=9.2 Hz, 2H）, 3.70（s, 2H）, 3.23（q, *J*=7.4 Hz, 2H）, 1.24（t, *J*=7.4 Hz, 3H）, 1.08（s, 9H）；$^{13}$C NMR（150 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 177.03, 151.59, 151.55, 150.12, 140.00, 130.12, 129.94, 121.64, 116.61, 113.48, 101.21, 66.56, 58.50, 56.14, 43.32, 38.29, 26.84, 26.56, 7.43。ESI-MS: 486.193 5［M+H］$^+$。

**巴瑞替尼（1）**

将 THF（1.0 L）、甲醇（250 mL）和 **13**（242.8 g，0.50 mol）加至 10 L 反应瓶中，控温 5 ～ 20 ℃，滴加 4%氢氧化钠溶液（700 g，0.7 mol），搅拌 1 h 后加入 25%～ 28%氨水（150 mL）并继续搅拌反应 3 h。TLC（展开剂条件同化合物 **13**）跟踪反应。用 1.0 mol/L 盐酸调至反应液 pH 6 ～ 8，析出浅棕色固体，加水（2.5 L）搅拌 6 h 后抽滤，所得浅棕色滤饼依次用水（500 mL）和乙醇（100 mL）洗涤。将湿滤饼、活性炭（10.0 g，安徽泽升科技股份有限公司）、乙醇（1.5 L）和水（500 mL）加至 5 L 反应瓶中，于 80 ℃搅拌 1 h，趁热过滤，搅拌降温至 25 ℃，析出类白色固体。抽滤，滤饼用乙醇（100 mL）洗涤，于 60 ℃鼓风干燥 12 h，得类白色固体 **1**（158.6 g，85%）。纯度 99.82%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **10**。保留时间为 15.7 min），最大单杂 0.07%（保留时间为 12.8 min）。mp 214 ～ 217 ℃（文献[8]：215 ～ 216 ℃）。$^1$H NMR（600 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 12.14（br s, 1H）, 8.93（s, 1H）, 8.71（s, 1H）, 8.48（s, 1H）, 7.62（d, *J*=3.6 Hz, 1H）, 7.08（d, *J*=3.6 Hz, 1H）, 4.60（d, *J*=9.2 Hz, 2H）, 4.24（d, *J*=9.2 Hz, 2H）, 3.70（s, 2H）, 3.23（q, *J*=7.4 Hz, 2H）, 1.25（t, *J*=7.4 Hz, 3H）；$^{13}$C NMR（150 MHz, DMSO-$d_6$）δ: 152.21, 150.91, 149.37, 139.91, 129.61, 126.94, 122.23, 116.66, 113.06, 99.94, 58.55, 56.07, 43.32, 26.83, 7.44。ESI-MS: 372.129 3［M+H］$^+$。

**参考文献：**


［1］ 金德恩, 王小艳, 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.

［2］ 黄 双, 杨 健, 徐 强, 等. 巴瑞替尼的新合成方法[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(6): 618-622.

［3］ 纵朝阳, 顾惠雯, 卞林芝, 等. 巴瑞替尼合成路线图解[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(5): 554-559.

［4］ 魏 超, 冉莹瑛, 吴敬德. 巴瑞克替尼(Baricitinib)合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志, 2021, **31**(5): 400-402.

［5］ 因塞特控股公司. 作为JAK抑制剂的氮杂环丁烷和环丁烷衍生物: 中国, 102026999A［P］. 2011-04-20.

［6］ Company Eli Lilly. Processes and intermediates for the preparation of［1-(ethylsulfonyl)-3-［4-(7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazolyl-1-yl］azetidin-3-yl］acetonitrile: WO, 2016205487A1［P］. 2016-12-22.

［7］ 因赛特公司. 用于制备巴瑞替尼的方法和中间体: 中国, 118317946A［P］. 2024-07-09.

［8］ 潘永春, 刘文清, 魏丙亮, 等. 巴瑞替尼合成工艺优化[J]. 化学研究与应用, 2025, **37**(8): 2461-2467.