枸橼酸托法替布的合成工艺改进

汪海波[1]，金　辉[2]，金诗苑[2]，肖　扬[2]，况洪福[2*]

（1. 台州职业技术学院药物创新研究所，浙江台州 318000；2. 浙江宏元药业股份有限公司，浙江临海 317016）

摘要：改进了枸橼酸托法替布（**1**）的合成工艺。以 4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（**2**）为原料，经对甲苯磺酰基保护后，与（3*R*,4*R*）-*N*,4- 二甲基 -1- 苄基 -3- 哌啶胺二盐酸盐发生取代反应，再经脱保护、氢化反应、成盐，得 *N*- 甲基 -*N*-［（3*R*,4*R*）-4- 甲基哌啶 -3- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 胺二盐酸盐（**7**）。氰基乙酸经酯化反应得到的中间体氰基乙酸 *N*- 羟基丁二酰亚胺酯（**9**）与 **7** 经缩合反应，再与枸橼酸成盐得枸橼酸托法替布 **1**。总收率 47.7%（以 **2** 计），产物纯度大于 99.9%，且未检测出明显杂质。优化后的工艺缩短了非均相取代反应时间，脱保护反应条件更加温和，提高了关键中间体 **7** 和 **9** 的质量，所得目标终产品的收率和纯度均显著提高，适合工业化生产。

关键词：托法替布；JAK 抑制剂；类风湿性关节炎；合成工艺

中图分类号：TQ460.6；R979.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)11-1392-06

引用：汪海波，金　辉，金诗苑，等. 枸橼酸托法替布的合成工艺改进［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1392-1397.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.004

Improved Synthetic Process of Tofacitinib Citrate

WANG Haibo[1], JIN Hui[2], JIN Shiyuan[2], XIAO Yang[2], KUANG Hongfu[2*]

(*1. Institute of Drug Innovation, Taizhou Vocational and Technical College, Taizhou 318000; 2. Zhejiang Hongyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317016*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of tofacitinib citrate (**1**) was reported. 4-Chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidine (**2**) was protected with *p*-toluenesulfonyl, followed by substitution with (3*R*,4*R*)-*N*,4-dimethyl-1-benzyl-3-piperidinamine dihydrochloride, then deprotection, hydrogenation and salification to give *N*-methyl-*N*-[(3*R*,4*R*)-4-methylpiperidin-3-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine dihydrochloride (**7**). Subsequently, the condensation of **7** with cyanoacetic acid *N*-hydroxysuccinimide (**9**, obtained by esterification of cyanacetic acid), followed by the saltification with citraric acid to obtain tofacitinib citrate **1**, with an overall yield of 47.7% (based on **2**). The final product **1** showed a purity of over 99.9%, without signification impurities. The improved process shortened heterogeneous reaction times, moderated deprotection conditions, and improved quality of the key intermediates **7** and **9**. These modifications resulted in an elevated overall yield and delivered high-purity product, which is suitable for industrial-scale production.

Key Words: tofacitinib; JAK inhibitor; rheumatoid arthritis; synthetic process

枸橼酸托法替布（tofacitinib citrate，**1**），化学名为 3-［（3*R*,4*R*）-4- 甲基 -3-［甲基 -（7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 基）氨基］哌啶 -1- 基］-3- 氧代丙腈枸橼酸盐，是由美国辉瑞公司开发的一款强效、口服 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂[1]。**1** 具有免疫抑制和抗炎特性，临床上主要用于治疗类风湿性关节炎[2—3]。2012 年 11 月，**1** 片经美国 FDA 批准上市，商品名 Xeljanz®，是类风湿性关节炎治疗领域中的首款免疫抑制剂。

1 的合成工艺已有文献[4—12]报道。其中，主流

收稿日期：2025-04-21

作者简介：汪海波，博士，正高级工程师，从事功能杂环类化合物的研究。

通信作者：况洪福，高级工程师，从事仿制药工艺开发及质量研究。

路线均以 (3*R*,4*R*)-*N*,4- 二甲基 -1- 苄基 -3- 哌啶胺 (**4**) 为原料或中间体。

2008 年，美国国立卫生研究院公布了以 L- 丝氨酸为原料，经中间体 **4** 制备目标产物 **1** 的路线 [4]，具体如图 1 所示。L- 丝氨酸经 11 步反应得中间体 **4**，**4** 与 4- 氯 -7- 对甲苯磺酰基吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 (**3**) 在碳酸钾水溶液存在下经回流反应得 **5**，再经氢氧化钠溶液脱保护、氢氧化钯炭催化氢化（脱苄基）反应，得 *N*- 甲基 -*N*-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基哌啶 -3- 基]-7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 胺 [*N*- 甲基 -*N*-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基哌啶 -3- 基]-7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 胺二盐酸盐 (**7**) 的游离碱]，**7** 游离碱与氰基乙酸 (**8**) 经缩合反应得到托法替布游离碱 3-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基 -3-[甲基 (7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 基) 氨基] 哌啶 -1- 基]-3- 氧代丙腈 (**10**)，最后与枸橼酸成盐，得目标产物 **1**，总收率 38.8%（以 **4** 计）。该工艺可高效、大批量地制备高手性纯度的原料药 **1**，但路线复杂、冗长，涉及大量昂贵的化学试剂，成本较高。

2013 年，赵方露等 [5] 报道的 **1** 合成工艺与辉瑞公司公布的路线基本一致，差异仅在于通过 L- 酒石酸拆分 **4** 的手性异构体（得到化合物 **4** 的 L- 酒石酸盐）。由于非均相取代反应难以反应完全，该工艺使用了活性更强的 4- 碘 -7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶替代 4- 氯 -7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 (**2**)，因此物料成本明显增加，且得到的 **1** 纯度只有 99.1%，总收率 44.5%。

2014 年，PATIL 等 [6] 报道 **1** 的合成工艺与文献 [5] 基本相似，也是通过 L- 酒石酸来拆分 **4** 的手性异构体（得到化合物 **4** 的 L- 酒石酸盐），从而通过前端中间体控制终产品的手性纯度。但该工艺中各步骤中间体纯度不高，**10** 也未经纯化，最终 **1** 成品的纯度为 99.7%，总收率仅 13.5%。

本研究在文献 [4,6] 的基础上，进一步优化 **1** 的合成工艺，具体如图 2 所示。

以化合物 **2** 为原料，经对甲苯磺酰氯 (TsCl) 保护得化合物 **3**。**3** 与 **4** 二盐酸盐经取代反应，得 *N*-

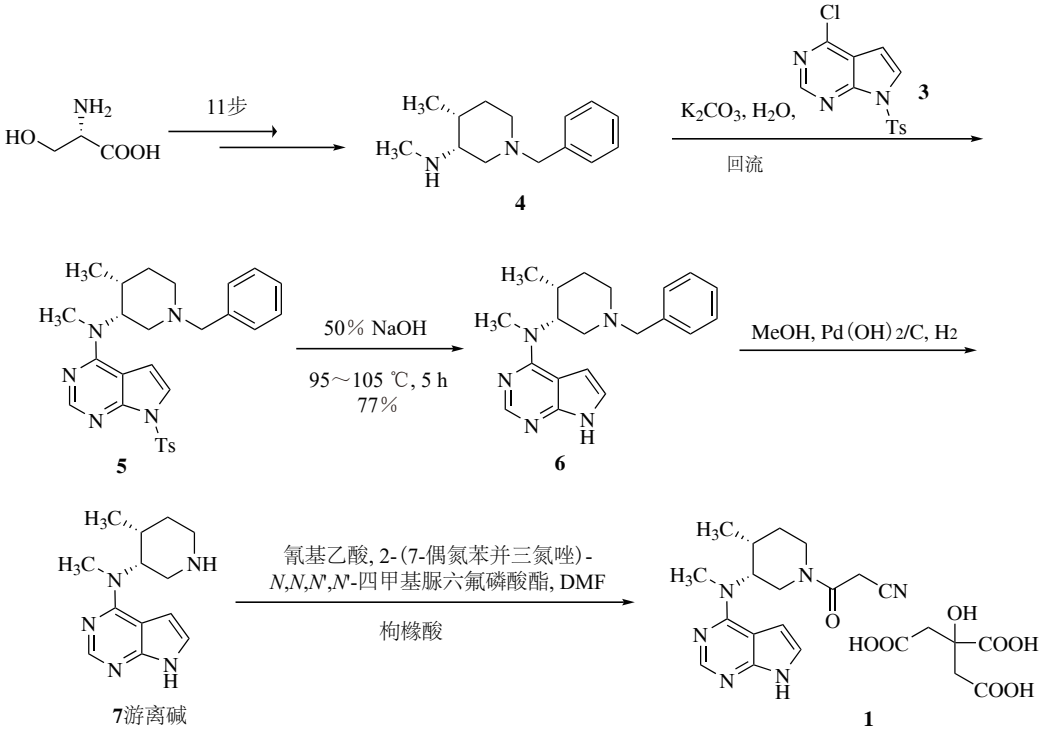


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　The Synthetic Road of **1** in the Literature

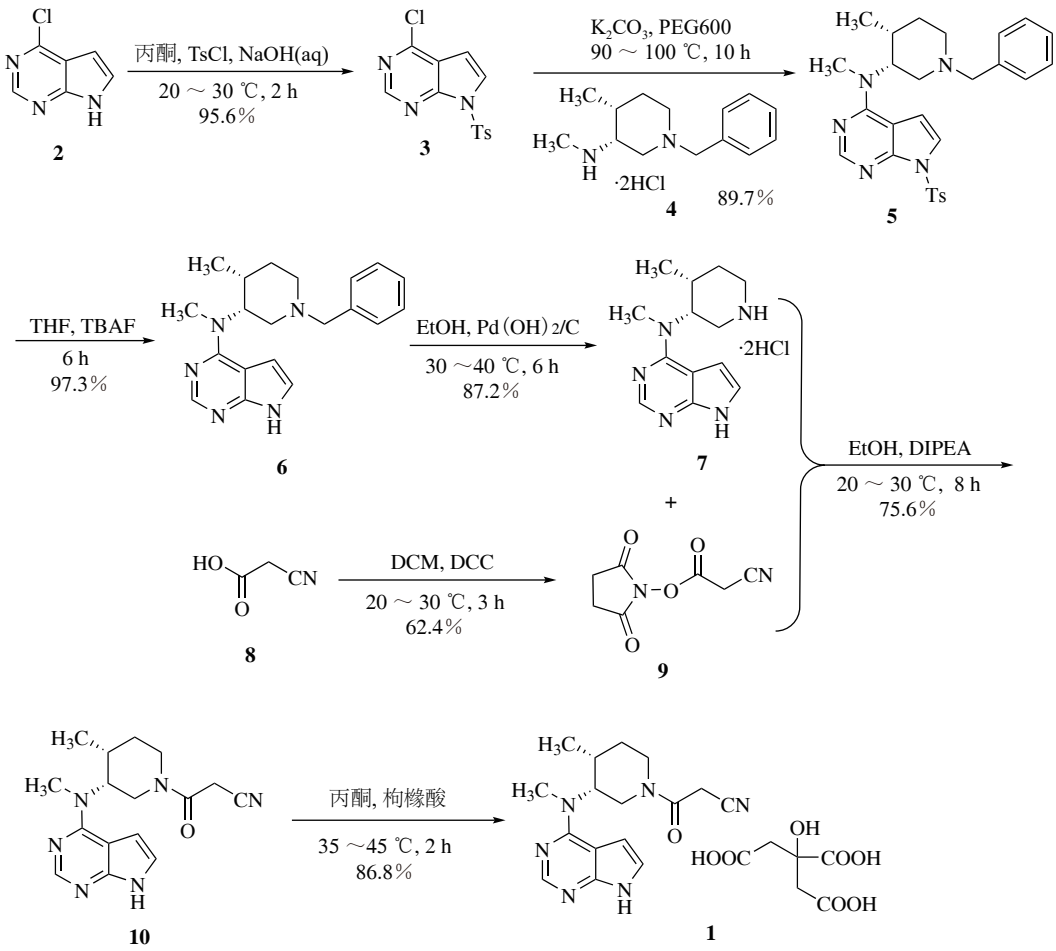


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

甲基 -*N*-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基 -1- 苄基 -3- 哌啶基]-7- 甲苯磺酰基 -7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 胺 (**5**)。**5** 经四丁基氟化铵 (tetrabutylammonium fluoride，TBAF) 脱保护，得 *N*- 甲基 -*N*-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基 -1- 苄基 -3- 哌啶基]-7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 胺 (**6**)，**6** 经氢氧化钯炭催化加氢后，在盐酸乙醇溶液中成盐，得到关键中间体化合物 **7**。

同时，**8** 与 *N*- 羟基丁二酰亚胺在 *N*,*N*'- 二环己基碳二亚胺 (dicyclohexylcarbodiimide，DCC) 催化下缩合，通过严格控制反应温度和反应时间，生成纯度较高的氰基乙酸 *N*- 羟基丁二酰亚胺酯 (**9**)。**9** 与 **7** 在二异丙基乙胺 (*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIPEA) 作用下经缩合反应得 **10**。最终 **10** 与枸橼酸成盐，得目标产物 **1**。本工艺总收率 47.7%（以 **2** 计），产物纯度大于 99.9%，且未检测出明显杂质。

改进后的路线有以下几点优势。

①制备 **5** 时，因化合物 **3** 不溶于碳酸钾水溶液，其与起始原料 **4** 发生非均相取代反应。文献 [11] 报道该反应时间最长可达 24 h。本研究通过向反应体系加入 3% 相转移催化剂 PEG600，可明显缩短反应时间至 10 h，并使反应进行得更为彻底。相较于文献 [4] 中的工艺条件，本工艺条件下原料 **4** 的残留显著减少，目标产物 **1** 收率由 38.9% 提高至 47.7%。

②制备 **6** 时加入催化剂 TBAF，在 65 ～ 70 ℃即可反应完全。而文献 [5,12] 报道的该步反应需在 50% 氢氧化钠溶液中升温至 95 ～ 105 ℃条件下进行，并需要长时间搅拌。使用改进后的工艺制备 **6**，反

应条件更加温和。

③制备 **7** 时，因 **7** 游离碱是油状物，不稳定、吸湿性强且难以结晶，在 **1** 的放大生产中难以进行后续操作或转移。本研究将 **7** 游离碱在盐酸乙醇溶液中成盐，产物纯度可达 99.9%。并且，固态的 **7** 更便于操作，稳定性高。

值得注意的是，**7** 是工艺过程中的关键中间体，其杂质状况会直接影响原料药纯度。例如，中间体 **6** 在氢化反应过程中易被过度还原，产生吡咯烷杂质[10]。该杂质会继续参与后续的酯化反应，生成新的杂质，而这些杂质与 **1** 的结构和性质极其类似，难以通过结晶除去。**7** 游离碱在成盐结晶的过程中，所含的杂质可进入母液中而被有效除去，降低了后续原料药制备工序的质量风险。

综上所述，本研究报道的改进后的工艺更适合工业化生产。

实验部分

4- 氯 -7- 对甲苯磺酰基吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（3）

将 **2**（3.8 kg，24.8 mol，上海皓元医药股份有限公司）和 TsCl（5.23 kg，27.3 mol，国药集团化学试剂有限公司）加至 100 L 反应釜中，再加入丙酮（19 L），于 20 ～ 30 ℃缓慢加入 2 mol/L 氢氧化钠水溶液（16.2 kg）。滴毕，于 20 ～ 30 ℃搅拌反应 2 h。取反应液检测化合物 **2** 的含量［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XSelect-C_{18} 柱（4.6 mm× 150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 0.05% 全氟丁基磺酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 75%；5—30 min，A 75% —40%；30—30.1 min，A 40% —75%；30.1—35 min，A 75%）；检测波长 210 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min］，当其≤ 2.0%时向反应液中加入纯化水（4 L），搅拌 0.5 h 后过滤，滤饼用纯化水淋洗，直至淋洗液的 pH 值为 7 ～ 8。滤饼于 40 ～ 50 ℃减压干燥，得类白色固体 **3**（7.3 kg，95.6 %）。mp 143 ～ 145 ℃（文献[12]：140.2 ～ 147.7 ℃）。纯度 99.7%［HPLC 归一化法：流动相 A 为 0.05%全氟丁基磺酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 75%；5—30 min，A 75%—40%；30—40 min，A 40%；40—41 min，A 40%—75%；41—50 min，A 75%）；其余条件同上。样品稀释剂为乙腈和 0.1%磷酸水溶液（体积比 50 ∶ 50）的混合溶液］。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.77（s, 1H），8.08（d, *J*=8.0 Hz, 2H），7.78（d, *J*=3.8 Hz,1H），7.31（d, *J*=8.0 Hz, 2H），6.70（d, *J*=3.8 Hz, 1H），2.39（s, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 308.025 3［M+H］$^+$。

***N*- 甲基 -*N*-［（3*R*,4*R*）-4- 甲基 -1- 苄基 -3- 哌啶基］-7- 甲苯磺酰基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 胺（5）**

将化合物 **3**（7.2 kg，23.4 mol）、化合物 **4**（4.5 kg，15.5 mol，上海皓元医药科技有限公司）和碳酸钾（8.6 kg，62.3 mol）加至 200 L 反应釜中，再加入纯化水（135 kg）和 PEG600（4.05 kg），加热至 90 ～ 100 ℃，保温搅拌反应约 10 h。取反应液检测化合物 **4** 的含量（HPLC 归一化法，条件同化合物 **3** 的中控方法），当其≤ 1.0%时将反应液冷却至室温，过滤，滤饼用纯化水淋洗，直至淋洗液的 pH 值为 7 ～ 8。将滤饼转移至 100 L 反应器中，加入乙酸乙酯（27 L）搅拌约 1 h。过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，滤饼于 40 ～ 50 ℃减压干燥，得类白色固体 **5**（6.8 kg，89.7%）。mp 183 ～ 184 ℃（文献[5]：mp 182 ～ 184 ℃）。纯度 99.1 %（HPLC 归一化法，条件同化合物 **3**）。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.36（s, 1H），8.07（d, *J*= 7.9 Hz, 2H），7.44（d, *J*=3.3 Hz, 1H），7.28 ～ 7.32（m, 6H），7.23 ～ 7.24（m, 1H），6.68（s, 1H），5.15（s, 1H），3.58（s, 3H），3.45 ～ 3.53（m, 3H），2.80 ～ 2.84（m, 1H），2.74（s, 1H），2.56 ～ 2.58（m, 1H），2.39（s, 3H），2.29 ～ 2.33（m, 1H），2.11 ～ 2.14（m, 1H），1.63 ～ 1.74（m, 2H），0.9（d, *J*=6.5 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 490.225 9［M+H］$^+$。

***N*- 甲基 -*N*-［（3*R*,4*R*）-4- 甲基 -1- 苄基 -3- 哌啶基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 胺（6）**

将化合物 **5**（6.6 kg，13.5 mol）、TBAF（3.86 kg，14.8 mmol）和 THF（33 kg）加至 100 L 反应釜中，搅拌，加热至 65 ～ 70 ℃反应 6 h。取反应液检测中间体 **5** 的含量（HPLC 归一化法，条件同化合物 **3** 的中控方法），当其≤ 2.5%时将反应液降至 25 ～ 35 ℃，加入纯化水（66 kg），搅拌 30 min 后过滤，

滤饼转移到 200 L 反应釜中，加入纯化水 (66 kg)，搅拌约 30 min。反应液过滤并用纯化水淋洗，滤饼于 50 ～ 60 ℃减压干燥后，得类白色固体 **6**(4.4 kg，97.3％)。mp 137 ～ 139 ℃ (文献[12]：mp 137.5 ～ 138.5 ℃)。纯度 99.7％ (HPLC 归一化法，条件同化合物 **3**)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 11.6 (s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.28～7.29(m, 4H), 7.18～7.21(m, 1H), 7.12(s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.11(s, 1H), 3.48(s, 3H), 3.38 ～ 3.43(m, 2H), 2.70 ～ 2.74(m, 1H), 2.48 ～ 2.55(m, 2H), 2.21 ～ 2.25(m, 2H), 2.06 ～ 2.13(m, 1H), 1.65～1.68(m, 1H), 1.51～1.58(m, 1H), 0.84(d, *J*=6.7 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 336.219 8[M+H]$^+$。

***N*- 甲基 -*N*-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基哌啶 -3- 基]-7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 胺二盐酸盐 (7)**

将化合物 **6**(4.0 kg，11.9 mol) 和乙醇 (80 L) 加至 200 L 加氢釜中，搅拌，再加入 2 mol/L 盐酸 (6.6 L)，溶清后加入 15％氢氧化钯炭 (4.0 kg，陕西瑞科新材料股份有限公司)，加热至 30 ～ 40 ℃，在氢气压力 0.2 ～ 0.5 MPa 条件下反应 6 h。取反应液检测中间体 **6** 的含量 [HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XSelect-C_{18} 柱 (4.6 mm× 150 mm，3.5 μm)；流动相 A 为磷酸盐溶液 (将辛烷磺酸钠 2.16 g 和磷酸二氢钾 1.36 g 溶解在 1 L 纯化水中，用磷酸调至 pH 2.5)，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—15 min，A 78 ％；15—40 min，A 78％—35％；40—41 min，A 35％—78％；41—50 min，A 78％)；检测波长 287 nm；柱温 25 ℃；流速 1.0 mL/min]，当其≤ 1.5％时将反应液过滤，滤液转移至 200 L 反应釜中，向滤液中加入 20％～ 30％盐酸乙醇溶液 (2.1 kg)，室温搅拌 30 min 后过滤，滤饼用乙醇淋洗，于 40 ～ 50 ℃减压干燥，得白色固体 **7**(3.3 kg，87.2 ％)。mp 159 ～ 161 ℃。纯度 99.9％ (HPLC 归一化法，条件同本段上文)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.28(s, 1H), 7.34(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.77(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.97 ～ 5.02(m, 1H), 3.75(t, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.51(dd, *J*=11.9、2.9 Hz, 1H), 3.32 ～ 3.37(m, 4H), 3.21 ～ 3.27(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.16 ～ 2.26 (m, 1H), 1.86 ～ 1.90(m, 1H), 1.16(d, *J*=7.1 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 246.171 0 [M+H]$^+$。

氰基乙酸 *N*- 羟基丁二酰亚胺酯 (9)

将 **8**(2.7 kg，31.8 mol)，*N*- 羟基琥珀酰亚胺 (3.04 kg，26.4 mol) 和二氯甲烷 (80 kg) 加至 100 L 反应釜中，搅拌，降至 0 ～ 10 ℃，加入 DCC(6.56 kg，31.8 mol)，升至 20 ～ 30 ℃保温反应 4 h。向反应液中加入乙腈 (16 kg)，搅拌 30 min 后过滤，滤液减压浓缩得类白色固体，即 **9** 粗品，向剩余物中加入乙酸乙酯 (68 kg) 和二氯甲烷 (20 kg)，于 10 ～ 20 ℃打浆。过滤，滤饼于 30 ～ 35 ℃干燥，得白色固体 **9**(3.6 kg，62.4％)，直接用于下一步反应。纯度 97.5％ [HPLC 归一化法：色谱柱 Inertsil® ODS C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相 A 为缓冲液 (将 85％磷酸 1.0 mL 稀释至 1 000 mL) 和乙腈 (体积比 80 ： 20)，B 为 100％乙腈，梯度洗脱 (0—20 min，B 40％；20.1—35 min，B 40％—85％；35.1—40 min，B 85 ％；40.1—55 min，B 85 ％ —40 ％；55—60 min，B 40％)；检测波长 210 nm；柱温 25 ℃；流速 1.0 mL/min。样品稀释剂为乙腈]。

3-[(3*R*,4*R*)-4- 甲基 -3-[甲基 (7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -4- 基) 氨基] 哌啶 -1- 基]-3- 氧代丙腈 (10)

将化合物 **7**(3.1 kg，9.75 mol) 和乙醇 (25 kg) 加至 100 L 反应釜中，搅匀后加入 DIPEA(3.6 kg，27.9 mol)，溶清，再加入 **9**(2.75 kg，15.1 mol)，于 20 ～ 30 ℃搅拌反应 8 h。取反应液检测化合物 **7** 的含量 [HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XBridge® Shield RP18 柱 (4.6 mm×150 mm，3.5 μm)；流动相 A 为 0.03 mol/L 乙酸铵水溶液 (用乙酸调至 pH 6.5) 和乙腈 (体积比 85 ： 15)，B 为 0.03 mol/L 乙酸铵水溶液 (用乙酸调至 pH 6.5) 和乙腈 (体积比 40 ： 60)，梯度洗脱 (0—20 min，A 100 ％；20—50 min，A 100％—0；50—55 min，A 0；55—56 min，A 0—100 ％；56—65 min，A 100 ％)；检测波长 287 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min。样品稀释剂为水]，当其≤ 1.5％时将反应液冷却至 0 ～ 10 ℃，过滤，滤饼用纯化水淋洗。向滤饼中加入乙腈和纯化水 (体积比 1 ： 1) 的混合溶液 (12.4 L)，搅拌反应 3 h。反应液过滤，滤饼于 45 ～ 55 ℃减压干燥，得

类白色固体 **10**(2.3 kg，75.6%)。mp 151 ～ 152 ℃(文献[13]：151 ～ 153 ℃)。纯度 99.7%(HPLC 归一化法，条件同本段上文)。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 11.7(s, 1H), 11.6(s, 1H), 8.11 ～ 8.13(m, 1H), 7.15～7.16(m, 1H), 6.57～6.58(m, 1H), 4.83～4.91(m, 1H), 3.99 ～ 4.17(m, 2H), 3.74 ～ 3.92 (m, 1H), 3.62～3.70(m, 1H), 3.25～3.47(m, 2H), 3.23～3.25(m, 3H), 2.34 ～ 2.45 (m, 1H), 1.68 ～ 1.88(m, 1H), 1.57 ～ 1.63(m, 1H), 1.00(d, *J*=7.1 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 313.176 0[M+H]$^+$。

枸橼酸托法替布(1)

将化合物 **10**(2.0 kg，6.4 mol)和丙酮(126 kg)加至 200 L 反应釜中，升至 35 ～ 45 ℃，搅拌溶清。再加入枸橼酸(1.48 kg，国药集团化学试剂有限公司)和丙酮(8 kg)，于 35 ～ 45 ℃保温搅拌反应 2 h。将反应液降至 0 ～ 10 ℃，继续搅拌 3 h，然后过滤，将滤饼和纯化水(145 kg)加至 200 L 反应釜中，升至 75 ～ 85 ℃，溶清后经 0.2 μm 滤膜过滤。所得滤液转移到洁净区内的 300 L 反应釜中，降至 50 ℃，保温 1 h；然后，以 5 min/℃的速率降温至 0 ～ 10 ℃，并保持搅拌速率为 100 ～ 120 r/min。当温度降至 0 ～ 10 ℃时，搅拌速率降至 90 ～ 100 r/min，继续搅拌 3 h。过滤，滤饼于 50 ～ 60 ℃减压干燥，得白色固体 **1**(2.8 kg，86.8%)。mp 201 ～ 202 ℃(文献[8]：201 ～ 203 ℃)。纯度 100%(HPLC 归一化法，条件同化合物 **10**)。[α]$_D^{25}$=+10.6°(*c* 0.64, MeOH)[文献[4]：[α]$_D^{25}$=+10.4°(*c* 0.64, MeOH)]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.0 ～ 14.0(br s, 4H), 11.6(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.14(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.82 ～ 4.88(m, 1H), 4.02 ～ 4.15(m, 2H), 3.91 ～ 3.97(m, 2H), 3.72 ～ 3.78(m, 2H), 3.61 ～ 3.69(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.20 ～ 3.24(m, 2H), 3.36 ～ 3.44(m, 2H), 3.82 ～ 3.85(m, 2H), 2.74(d, *J*=15.4 Hz, 2H), 2.64(d, *J*=15.3 Hz, 2H), 2.34～2.42(d, *J*=15.3 Hz, 2H), 1.52～1.61(m, 2H), 1.66 ～ 1.73(m, 2H), 1.79 ～ 1.87 (m, 2H), 0.99(d, *J*=7.0 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*)：311.162 5 [M－H]$^-$。

参考文献：

[1] CHANGELIAN P S, FLANAGAN M E, BALL D J, *et al*. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor[J]. *Science*, 2003, **302**(5646): 875-878.

[2] FLANAGAN M E, BLUMENKOPF T A, CASAVANT J M, e*t al*. Discovery of CP-690,550: a potent and selective janus kinase(JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection[J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(24): 8468-8484.

[3] MEYER D M, JESSON M I, LI X, *et al*. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis[J]. *J Inflamm* (Lond), 2010, **7**: 41.

[4] JIANG JK, GHORESCHI K, DEFLORIAN F, *et al*. Examining the chirality, conformation and selective kinase inhibition of 3-((3*R*,4*R*)-4-methyl-3-(methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-4-yl)amino)pipe-ridin-1-yl)-3-oxopropanenitrile (CP-690,550)[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(24): 8012-8018.

[5] 赵方露，陈国华，姚世伦，等. 枸橼酸托法替尼的合成[J]. 中国医药工业杂志，2014, **45**(3): 201-204.

[6] PATIL Y S, BONDE N L, KEKAN A S, *et al*. An improved and efficient process for the preparation of tofacitinib citrate[J]. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**(12): 1714-1720.

[7] MARICÁN A, J. SIMIRGIOTIS M, S. SANTOS L. Asymmetric total synthesis of tofacitinib[J]. *Tetra Lett*, 2013, **54**(37): 5096-5098.

[8] 曹运华，陈建丽，林 峰，等. 托法替尼合成路线图解[J]. 中国新药杂志，2015, **24**(11): 1298-1303.

[9] 张仲奎，匡春香. Tofacitinib 的合成[J]. 中国医药工业杂志，2013, **44**(4): 321-323.

[10] 谢福佳，方志杰，周志慧，等. 枸橼酸托法替布的精制工艺和杂质研究[J]. 中国医药工业杂志，2023, **54**(8): 1182-1186.

[11] ERMEST WG, CHRISTIAN K, TON V, *et al*. Optical resolution of (1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl)-methylamine and the use thereof for preparation of pyrrolo 2,3-pyrimidine derivatives as protein kinase inhibitors: WO, 2002096909A1[P]. 2002-12-05.

[12] GUT R S, MICHAEL H J, MARGARET M T, *et al*. Pyrrolo[2,3-*d*] pyrimidine derivatives; their intermediates and synthesis: WO, 2007012953A2[P]. 2007-02-01.

[13] CHANGELIAN P S, FLANAGAN M E, FUJIMOTO R A, *et al*. Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine compounds and their uses: WO, 2004035607A1[P]. 2004-04-29.