研究论文

磷酸芦可替尼的合成工艺优化

张乃华，崔维琛，朱安国，文　浩，张贵民*

（山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：对磷酸芦可替尼（**1**）的合成工艺进行了改进与优化。以（4-氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-7-基）甲基特戊酸酯（**2**）和1-（1-乙氧基乙基）-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基）-1*H*-吡唑（**3**）为起始物料，经Suzuki-Miyaura偶联反应制得［4-［1-（1-乙氧基乙基）-1*H*-吡唑-4-基］-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-7-基］甲基特戊酸酯（**5**），**5**经盐酸水解生成［**4**-（1*H*-吡唑-4-基）-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-7-基］甲基特戊酸酯（**6**），**6**与3-环戊基丙烯腈（**4**）经Michael加成反应得到外消旋［4-［1-（2-氰基-1-环戊基乙基）-1*H*-吡唑-4-基］-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-7-基］甲基特戊酸酯（**7**），**7**经D-（+）-二苯甲酰酒石酸一水合物拆分得（2*S*,3*S*）-2,3-双（苯甲酰氧基）琥珀酸-（*R*）-［4-［1-（2-氰基-1-环戊基乙基）-1*H*-吡唑-4-基］-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-7-基］甲基特戊酸酯（**8**），**8**经氢氧化钠游离并水解制得芦可替尼（**9**），最后与磷酸成盐并精制，得目标产品**1**。该工艺总收率27%（以**2**计），所得产物纯度为99.89%，手性纯度99.88%，最大单杂小于0.1%。改进后的工艺操作简便，已通过中试放大验证，适合工业化生产。

关键词：磷酸芦可替尼；Janus激酶抑制剂；原发性骨髓纤维化；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(2026)02-0167-06

引用：张乃华, 崔维琛, 朱安国, 等. 磷酸芦可替尼的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 167-172. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.004

Improved Synthetic Process of Ruxolitinib Phosphate

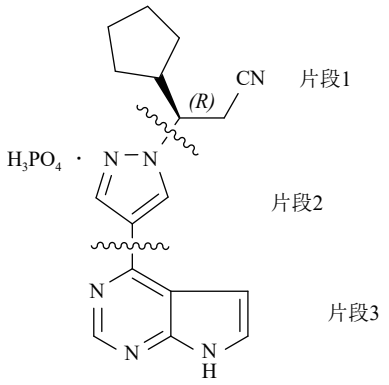
ZHANG Naihua, CUI Weichen , ZHU Anguo, WEN Hao, ZHANG Guimin*

(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of ruxolitinib phosphate (**1**) was developed. Starting from (4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)methyl pivalate (**2**) and 1-(1-ethoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (**3**), [4-[1-(1-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**5**) was prepared via Suzuki-Miyaura coupling reaction. Compound **5** was deprotected by hydrochloric acid to afford [4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**6**). Subsequent Michael addition of **6** with 3-cyclopentylacrylonitrile (**4**) furnished the racemic [4-[1-(2-cyano-1-cyclopentylethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**7**). Chiral resolution of **7** using D-(+)-dibenzoyl-L-tartaric acid[D-(+)-DBTA] afforded (2*S*,3*S*)-2,3-*Bis*(benzoyloxy)succinate salt of (*R*)-[4-[1-(2-cyano-1-cyclopentylethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]methyl pivalate (**8**). Deprotection and hydrolysis of **8** with sodium hydroxide yielded ruxolitinib (**9**). Finally, the target product **1** was available from 9 by salification reaction with phosphoric acid and recrystallization. The overall yield was 27% (based on **2**), with the purity of 99.89% and the chiral purity of 99.88%, and the maximum single impurity less than 0.1%. The improved process features simple operation and has been verified by pilot-scale production, which was suitable for industrial production.

Key Words: ruxolitinib phosphate; Janus kinase inhibitor; primary myelofibrosis; synthetic process

磷酸芦可替尼［ruxolitinib phosphate，INCB018424，又称鲁索（利）替尼，**1**，图 1］，化学名为（*R*）-3-［4-（7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -4- 基）-1*H*- 吡唑 -1- 基］-3- 环戊基丙腈磷酸盐，是由美国因塞特（Incyte）公司和瑞士诺华（Novartis）公司合作开发的一种选择性酪氨酸激酶（Janus-activated kinase 1/Janus-activated kinase 2）抑制剂。2011 年 11 月，**1** 经 FDA 批准上市，商品名为 Jakafi®，治疗中危或高危的原发性骨髓纤维化（primary myelofibrosis，PMF）、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化（post-polycythemia vera myelofibrosis，PPV-MF）或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化（post-essential thrombocythemia myelofibrosis，PET-MF）的成年患者，以及用于治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状，是首个用于治疗骨髓纤维化（myelofibrosis，MF）的药物 [1]。



1

图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

1 的合成方法报道较多。通过逆合成分析可见，**1** 结构由 3 个片段组成，其制备有 4 种策略。①片段 1 和片段 2 先拼接 [2-5]，然后和片段 3 拼接 [6-12]；②片段 2 和片段 3 先拼接 [13]，然后和片段 1 拼接 [1,7,10,14-16]；③片段 1 和片段 3 拼接并重构片段 2[17-19]；④片段 1、片段 2 和片段 3 的嘧啶环部分拼接后，最后构建片段 3 的吡咯环 [20-22]。

其中，策略②的反应条件温和，中间体结构稳定，后处理工艺简单，且起始物料已商业化，适合工业化生产。策略②中的制备方法已有部分公开 [23]，具体如图 2 所示。

以（4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基）甲基特戊酸酯（**2**）和 1-（1- 乙氧基乙基）-4-（4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂戊硼烷 -2- 基）-1*H*- 吡唑（**3**）为起始物料，经 Suzuki-Miyaura 偶联反应制得［4-［1-（1- 乙氧基乙基）-1*H*- 吡唑 -4- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基］甲基特戊酸酯（**5**）；**5** 经盐酸水解脱除片段 **2** 的保护基，得［**4**-（1*H*- 吡唑 -4- 基）-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基］甲基特戊酸酯（**6**）；**6** 与 3- 环戊基丙烯腈（**4**）经 Michael 加成反应，得外消旋［4-［1-（2- 氰基 -1- 环戊基乙基）-1*H*- 吡唑 -4- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基］甲基特戊酸酯（**7**）；**7** 经手性制备色谱分离，得（*R*）-**7**；（*R*）-**7** 与氢氧化钠溶液反应，脱除保护基得芦可替尼（**9**）游离碱，最后 **9** 成磷酸盐并经精制，得目标产品 **1**。该路线总收率 25.6%（以 **2** 计）。

然而，专利路线存在以下问题。①制备 **5** 和 **7** 时，后处理需用快速柱色谱法提纯；制备（*R*）-**7** 时，需用手性制备色谱法分离、提纯，操作烦琐，不适合大规模生产。②制备 **5** 时涉及含钯催化剂，虽然引入钯的合成操作与成品间隔了多步反应，但全检时成品中的钯残留量仍大于 40 μg/g，远大于 ICH 指导原则的规定；并且，通过活性炭吸附过滤技术、结晶技术等常规操作，难以制得符合相关检测项的合格样品。为了将钯残留控制在规定范围内，须采用特制的钯吸附树脂精制；而钯吸附树脂价格昂贵，活化工艺复杂，污水产量大，树脂吸附还存在引入杂质的风险。

通过手性制备色谱法拆分 **7**，是制备（*R*）-**7** 的较佳方案 [23-24]。此外，专利 [19] 公开了以 D-（+）- 二苯甲酰酒石酸［D-（+）-DBTA］为手性拆分剂，拆分 **7** 得（2*S*,3*S*）-2,3- 双（苯甲酰氧基）琥珀酸 -（*R*）-［4-［1-（2- 氰基 -1- 环戊基乙基）-1*H*- 吡唑 -4- 基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -7- 基］甲基特戊酸酯［（*R*）-**8**］

收稿日期：2025-07-22
作者简介：张乃华，工程师，从事仿制药物研究。
通信作者：张贵民，研究员，从事药物研发及工程化研究。

后，再通过碳酸钾游离，制备 (*R*)-**7**。但 (*R*)-**7** 与其对映体手性纯度比例为 87 ∶ 13，分离产物的手性纯度较低；同时，采用该方法制备 **9** 时，需要先用碳酸钾游离 (*R*)-**8** 制备 (*R*)-**7**，再用氢氧化钠溶液脱保护，需 2 步合成单元，操作复杂。

为克服现有技术中的缺陷，本组综合对比了手性制备色谱法和手性拆分剂拆分法，所得优化工艺路线如图 2 所示。①降低了 **5** 合成工艺中的反应温度，从 85 ℃降低至 40 ～ 45 ℃；②用添加手性拆分剂 D-(+)-二苯甲酰酒石酸一水合物［D-(+)-DBTA·H_2O］的方法，替代了手性制备色谱法，同时改进了拆分剂添加比例；③改进了 **9** 合成过程中碱的类型。

改进工艺制得的 **1** 纯度为 99.89%，最大单杂小于 0.1%，手性纯度 99.88%，对映异构体［(*S*)-**1**］含量 0.12%，总收率 27%（以 **2** 计），钯含量 0.216 μg/g。

改进工艺具有以下优势。①制备 **5** 时，由于反应温度降低，副反应发生的概率减小，反应液纯度可提高至 95%以上，无需快速柱色谱纯化，可直接用于后续反应，简化了操作。②改用手性拆分剂拆分法，更适于工业生产。同时，制备 (*R*)-**8** 时将 D-(+)-DBTA·H_2O 用量由 0.5 当量提高至 1.2 当量，不仅可将手性拆分纯度由 87%提高至 99%以上，拆分收率达到 44.3%，而且过量的拆分剂还可通过络合的方式将中间体的钯含量降至约 20 μg/g，再通过后续反应与精制，可进一步将成品的钯含量降至 1 μg/g 以下。该拆分剂除钯的具体原因推测如下：(*R*)-**8** 具有吡咯并嘧啶、吡唑等结构，其中的氮原子易与钯络合，在析晶过程中使钯随同 (*R*)-**8** 一起析出，导致各步中间体和成品中的钯含量超标；而拆

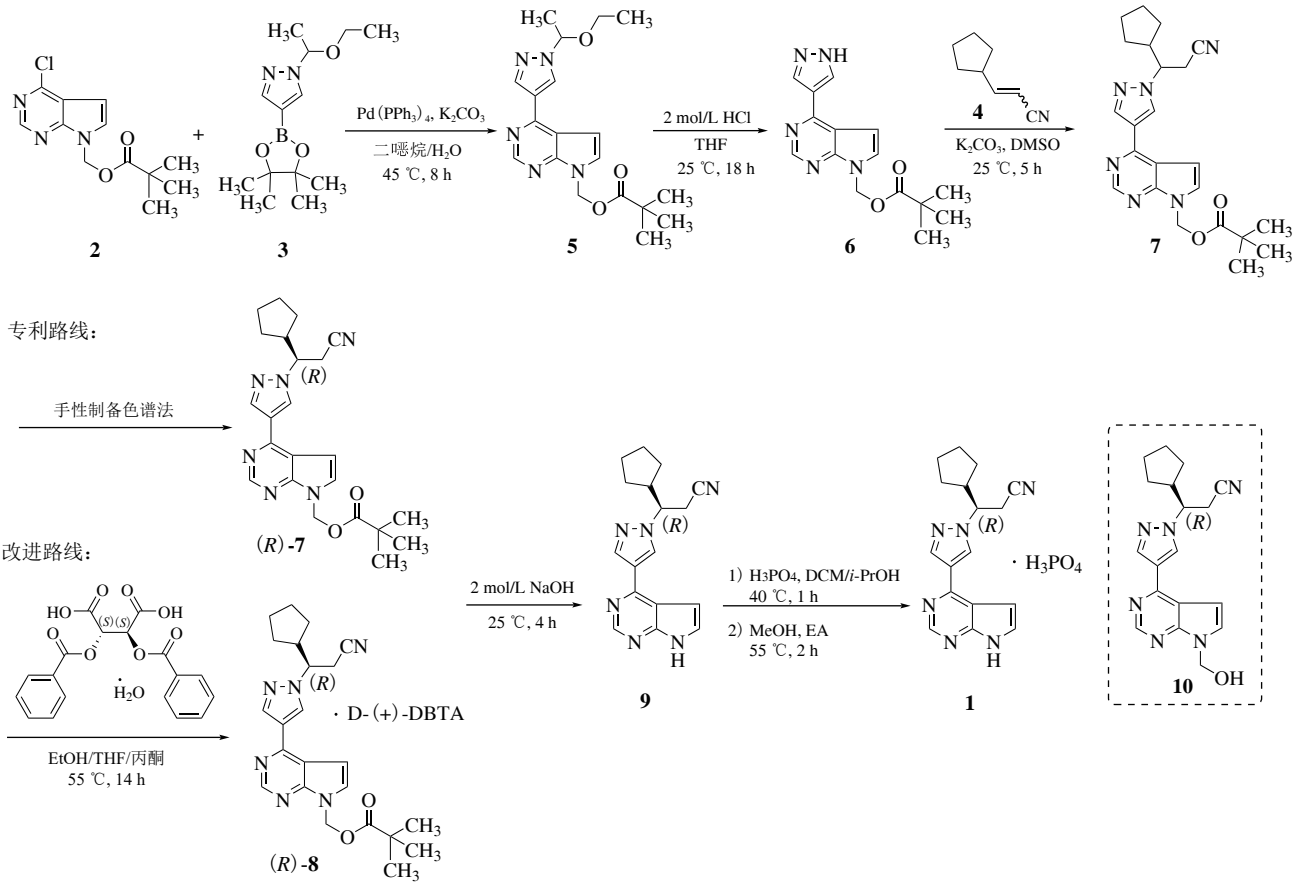


图 2　1 的专利路线及改进路线

Fig.2　The Patent Route and Improved Route of **1**

分剂 D-(+)-DBTA 本身的多齿配体更利于与钯络合，形成的可溶性钯络合物可方便地利用析晶方式除去；此外 D-(+)-DBTA 的酸性会使得 (*R*)-**8** 结构中的吡咯并嘧啶、吡唑等结构质子化，大大降低其与钯的络合能力，减少钯的共析出现象。③制备 **9** 时，采用氢氧化钠代替碳酸钾，可将 (*R*)-**8** 通过一步游离并脱除保护基，因而无需制备 (*R*)-**7**，简化了单元操作。值得注意的是，如果反应时间不足，成品中易产生一种特定杂质 (**10**)。通过对该杂质的制备及核磁、质谱分析，确定其为 (*R*)-**8** 脱除保护基特戊酰基的中间态。因此，本工艺需要采用 HPLC 法来控制该中间态 **10** 的限度。

改进后的工艺操作简便，已通过公斤级规模的放大验证，适合工业化生产。

实验部分

[4-[1-(1-乙氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]甲基特戊酸酯 (5)

将化合物 **2**(19.8 kg，74.0 mol，泰州祥泰康华医药科技有限公司)、化合物 **3**(23.6 kg，88.8 mol，上海齐奥化工科技有限公司)、二噁烷 (150 kg) 和碳酸钾 (40.9 kg，296.0 mol) 的水 (75 kg) 溶液加至 1 000 L 反应釜中，搅拌溶清，用氮气置换 3 次。加入四(三苯基膦)钯 (3 351.2 g，2.9 mol，西安凯立新材料股份有限公司)后，再用氮气置换 3 次，升至 40 ～ 45 ℃反应 8 h。反应液降温至室温，加入乙酸乙酯 (100 kg) 和 20%氯化钠溶液 (100 kg)，搅拌 20 ～ 25 min，静置分层；水相用乙酸乙酯 (50 kg×2) 萃取，有机相合并后，用 20%氯化钠溶液 (100 kg×2) 洗涤，于 40 ～ 45 ℃减压浓缩得淡黄色油状物 **5**(28.9 kg，100%)。纯度 95.6% [HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XBridge C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—5 min，A 65%；5—35 min，A 65%—15%；35—40 min，A 15%；40.1—45 min，A 65%)；柱温 50 ℃；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间约为 18.8 min]。未经纯化，直接用于下步反应。

[4-(1*H*-吡唑-4-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]甲基特戊酸酯 (6)

将化合物 **5**(29.3 kg，74.0 mol) 和 THF(180 kg) 加至 500 L 反应釜中，缓慢加入 2 mol/L 盐酸 (90 kg)，控温于 20 ～ 25 ℃反应 18 h。再控温于 0 ～ 5 ℃，用 3 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 9 ～ 10，于 35 ～ 40 ℃减压浓缩，离心 (65×*g*) 过滤，滤饼用水 (100 kg) 打浆 2 h，过滤，滤饼于 40 ～ 50 ℃减压干燥得类白色固体 **6**(20.6 kg，93%)。mp 234.6 ～ 238.9 ℃。纯度 98.4% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **5**。保留时间约为 19.9 min)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.40(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.70(d, *J*=3.78 Hz, 1H), 7.12(d, *J*=3.66 Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 1.08(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 177.05, 151.61, 151.43, 151.23, 138.84, 129.68, 119.83, 113.27, 101.24, 66.56, 66.35, 38.28, 26.57。ESI-MS(*m*/*z*): 300.146 8[M+H]$^+$。

[4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]甲基特戊酸酯 (7)

将化合物 **6**(20.6 kg，68.8 mol)、化合物 **4**(16.7 kg，137.6 mol，南京汇格金医药科技有限公司)、碳酸钾 (1 423.5 g，10.3 mol) 和 DMSO(130 kg) 加至 500 L 反应釜中，控温于 20 ～ 25 ℃反应 5 h。向反应液中再加入乙酸乙酯 (80 kg) 和 20%氯化钠溶液 (120 kg)，搅拌 20 ～ 25 min，静置分层；水相用乙酸乙酯 (40 kg×2) 萃取，有机相合并后，用 20%氯化钠溶液 (90 kg×2) 洗涤，于 35 ～ 45 ℃减压浓缩得黄色油状物，油状物用乙酸乙酯 (20 kg) 重结晶后，得类白色固体 **7**(24.7 kg，85.4%)。纯度 97.4% [HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XBridge C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相 A 为水，B 为乙腈和甲醇(体积比 40 ∶ 60) 的混合溶液，梯度洗脱 (0—20 min，A 80%—15%；20—35 min，A 15%；35.1—45 min，A 80%)；柱温 40 ℃；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间约为 27.3 min]。mp 112.1 ～ 114.8 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.84(d, *J*=0.36 Hz 1H), 8.79(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.74(d, *J*=3.96 Hz, 1H), 7.11(d,

J=3.78 Hz, 1H), 6.24(s, 2H), 4.54(td, *J*=3.96、9.78 Hz, 1H), 3.27(dd, *J*=9.84、16.68 Hz, 1H), 3.19(dd, *J*=3.96、17.22 Hz, 1H), 2.38 ～ 2.45(m, 1H), 1.78 ～ 1.83(m, 1H), 1.59 ～ 1.64(m, 1H), 1.49 ～ 1.59(m, 2H), 1.39 ～ 1.47(m, 1H), 1.26 ～ 1.36(m, 2H), 1.16 ～ 1.22(m, 1H), 1.07(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 177.02, 151.61, 151.48, 150.62, 139.34, 131.28, 129.91, 120.00, 118.12, 113.20, 101.06, 66.50, 62.57, 44.29, 29.07, 29.05, 26.54, 24.94, 24.31, 22.50。ESI-MS(*m*/*z*): 421.235 3[M+H]$^+$。

(2*S*,3*S*)-2,3-双(苯甲酰氧基)琥珀酸-(*R*)-[4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]甲基特戊酸酯[(*R*)-8]

将化合物**7**(24.6 kg，58.5 mol)和乙腈、THF和丙酮(体积比6∶1∶1)的混合溶液(180 kg)中，控温于50～55 ℃，加入D-(+)-DBTA·H_2O(26.4 kg，70.2 mol，重庆酞之泉生物科技有限公司)，保温搅拌20～30 min，然后缓慢降至室温，搅拌析晶14 h，过滤；所得滤饼用乙腈、THF和丙酮(体积比6∶1∶1)的混合溶液(60 kg)重结晶，得类白色固体(*R*)-**8**(20.2 kg，44.3%)。mp 148.5～151.9 ℃。纯度99.123%(HPLC归一化法，条件同化合物**5**。保留时间约为26.2 min)。(*R*)-**8**手性纯度99.552%[HPLC归一化法：多糖衍生物涂敷型手性色谱CHIRALPAK AD-H柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相无水乙醇和正己烷(体积比40∶60)，等度洗脱；柱温35 ℃；检测波长220 nm；流速1.0 mL/min；进样量5 μL。(*R*)-**8**保留时间约为10.7 min，对映异构体(*S*)-**8**保留时间约为12.4 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.91(s, 2H), 8.84(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.03(dd, *J*=1.02、8.10 Hz, 4H), 7.73(tt, *J*=1.20、7.44 Hz, 3H), 7.60(t, *J*=7.68 Hz, 4H), 7.12(d, *J*=3.78 Hz, 1H), 6.25(s, 2H), 5.89(s, 2H), 4.54(td, *J*=3.96、9.78 Hz, 1H), 3.27(dd, *J*=9.48、17.16 Hz, 1H), 3.19(dd, *J*=3.96、17.16 Hz, 1H), 2.39～2.46(m, 1H), 1.78～1.84(m, 1H), 1.57～1.64(m, 1H), 1.49 ～ 1.56(m, 2H), 1.40 ～ 1.47(m, 1H), 1.26～1.36(m, 2H), 1.16～1.22(m, 1H), 1.08(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 177.05, 167.19, 164.69, 151.62, 151.51, 150.53, 139.37, 134.13, 131.32, 129.95, 129.43, 129.07, 128.50, 120.00, 118.15, 113.23, 101.09, 71.49, 66.53, 62.61, 56.05, 44.32, 29.10, 29.07, 26.56, 24.96, 24.34, 22.52, 18.57。ESI-MS(*m*/*z*): 421.235 9[M+H]$^+$。

芦可替尼(9)

将化合物(*R*)-**8**(20.0 kg，25.7 mol)、甲醇(34 kg)和水(17 kg)加至200 L反应釜(请补充)中，控温于10～15 ℃，加入2 mol/L氢氧化钠溶液(70 kg)，于20～25 ℃反应4 h。反应液用乙酸乙酯(40 kg×2)萃取，有机相合并后，用20%氯化钠溶液(25 kg×2)洗涤，于40～50 ℃减压浓缩至干，得橙黄色泡沫状固体**9**(8.3 kg，100%)。纯度95.59%(HPLC归一化法同化合物**5**。保留时间约为10.1 min)。ESI-MS(*m*/*z*): 307.167 2[M+H]$^+$。

磷酸芦可替尼(1)

将化合物**9**(8.3 kg，25.7 mol)、二氯甲烷(150 kg)和异丙醇(25 kg)加至200 L反应釜中，升至40 ℃进行回流反应，缓慢加入磷酸(2.9 kg，29.6 mol)的异丙醇(6.0 kg)溶液，继续回流反应1 h。反应液降温至室温，搅拌析晶3 h，离心(65×*g*)过滤，所得滤饼即为**1**粗品。将**1**粗品于45 ℃减压干燥，然后加至甲醇(105 kg)中，升至50～55 ℃，溶清后加入乙酸乙酯(115 kg)，再降至20～25 ℃，搅拌析晶2 h，离心(65×*g*)过滤，所得滤饼用正庚烷(15 kg×2)淋洗，于45～50 ℃减压干燥10～12 h，得类白色固体**1**(8.0 kg，77.0%)。mp 193.6～196.9 ℃(文献[18]：197.6 ℃)。纯度99.886%[HPLC归一化法：色谱柱Waters XBridge C_{18}柱(4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相A为水，B为乙腈；梯度洗脱(0—10 min，A 80%；10—25 min，A 80%—35%；25—45 min，A 35%；45.1—60 min，A 80%)；柱温30 ℃；检测波长220 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL。**1**保留时间约为13.0 min]。对映异构体(*R*)-**1**手性纯度99.88%[HPLC归一化法：色谱柱CHIRALPAK® IG-3柱(4.6 mm×250 mm，3 μm)；流动相无水乙醇；柱温15 ℃；检测波长310 nm；流速0.4 mL/min；

进样量 5 μL。**1** 保留时间约为 22.3 min，对映异构体 (*S*)-**1** 保留时间约为 20.7 min]。采用电感耦合等离子体质谱法测得钯含量为 0.216 μg/g。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.12 (s, 1H), 9.89 (s, 3H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (td, *J*=1.14、2.85 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=1.26、3.48 Hz, 1H), 4.53 (td, *J*=3.90、9.78 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*=9.84、17.16 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J*=4.02、17.22 Hz, 1H), 2.38 ～ 2.45 (m, 1H), 1.78 ～ 1.83 (m, 1H), 1.58 ～ 1.64 (m, 1H), 1.49 ～ 1.57 (m, 2H), 1.39 ～ 1.46 (m, 1H), 1.26 ～ 1.35 (m, 2H), 1.16 ～ 1.23 (m, 1H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 152.14, 150.94, 149.91, 139.28, 131.06, 126.78, 120.54, 118.21, 112.84, 99.82, 62.54, 44.36, 29.13, 29.10, 24.98, 24.36, 22.55；ESI-MS (*m*/*z*): 307.168 4 [M－H_3PO_4+H]$^+$。

参考文献：

[1] 陈洪斌, 成　碟, 林　义, 等. 一种芦可替尼的制备方法: 中国, 114456181A [P]. 2022-05-10.

[2] 王　永, 刘利刚, 项　杰, 等. 一种鲁索利替尼中间体的合成方法: 中国, 104496904A [P]. 2015-04-08.

[3] 陈甫雪, 夏　定, 邹万智, 等. 鲁索替尼中间体 (*R*)-3-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈的合成方法: 中国, 105461630A [P]. 2016-04-06.

[4] 邱炳林, 钟宝香, 陈华栋, 等. 鲁索替尼中间体 (*R*)-3-(4-溴-1*H*-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈的制备方法: 中国, 107674026A [P]. 2018-02-09.

[5] 陈　强, 凌　凯, 秦小飞, 等. 鲁索替尼中间体 (*R*)-3-(4-卤代-1*H*-吡唑-1-基)-3-环戊基丙酸酯的制备方法: 中国, 114214375A [P]. 2022-03-22.

[6] LIN Q Y, WANG H S, LI M, *et al*. Processes for preparing JAK inhibitors and related intermediate compounds: WO, 2010083283A2 [P]. 2010-07-22.

[7] LIN Q Y, DAVID M, PAN Y C, *et al*. Enantioselective synthesis of janus kinase inhibitor INCB018424 via an organocatalytic aza-Michael reaction [J]. *Org Lett*, 2009, **11**(9): 1999-2002.

[8] 李文婕, 宋　颢. 高光学纯度 INCB018424 的合成 [J]. 合成化学, 2011, **19**(2): 280-282.

[9] HAYDL A M, XU K, Breit B. Regio- and enantioselective synthesis of *N*-substituted pyrazoles by rhodium-catalyzed asymmetric addition to allenes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54**(24): 7149-7153.

[10] ESWARAIAH S, THIRUMALAI R S, VENKATA P R G. Process for the preparation of (*R*)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate and its polymorphs thereof: WO, 2016063294A2 [P]. 2016-04-28.

[11] 朱怡君, 金生华, 钱　凯, 等. 一种JAK抑制剂的制备方法: 中国, 113292569A [P]. 2021-08-24.

[12] 陈　浩, 周勤益, 陈　帮, 等. 一种芦可替尼及其中间体的制备方法: 中国, 118852013A [P]. 2024-10-29.

[13] 戚聿新, 孟鲁波, 杨玉梅, 等. 一种7-保护基-4-(1-氢-吡唑-4-基)吡咯[2,3-*d*]嘧啶的简便合成方法: 中国, 109651424A [P]. 2019-04-19.

[14] 因塞特公司. 作为两面神激酶抑制剂的杂芳基取代的吡咯并 [2,3-*b*] 吡咯和吡咯并 [2,3-*b*] 嘧啶 : 中国 , 101448826A [P]. 2009-06-03.

[15] SILVERMAN I R, LIU J, MORGAN A J. Deuterated derivatives of ruxolitinib: WO, 2013188783A1 [P]. 2013-12-19.

[16] RAJAN S T, ESWARAIAH S, RAO G V P, *et al*. Improved process for the preparation of (*R*)-3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate: IN, 201741043524A [P]. 2019-06-07.

[17] 张喜全, 张爱明, 周　舟, 等. 一种芦可替尼的合成工艺: 中国, 108699063A [P]. 2018-10-23.

[18] ZHOU J C, CHEN S L, LIU P L, *et al*. Process and intermediates for preparing a JAK inhibitor: WO, 2022040180A1 [P]. 2022-02-24.

[19] 贾忠将, 刘卫国, 刘平里, 等. JAK抑制剂的固体形式和其制备方法: 中国, 119677746A [P]，2025-03-21.

[20] 曹　标, 朱杭杭, 吴建忠, 等. 一种JAK抑制剂及其盐的制备方法: 中国, 107759601A [P]. 2018-03-06.

[21] 康塞特医药品有限公司. 用于制备对映异构体富集的 JAK 抑制剂的方法 : 中国 , 113906032A [P]. 2022-01-07.

[22] LEWIS R S, KARLA M R, *et al*. Process for Preparing Enantiomerically Enriched JAK Inhibitors: US, 20220213105A1 [P]. 2022-07-07.

[23] 周家成, 刘平礼, 林琦彦, 等. 制备JAK抑制剂及相关中间化合物的方法: 中国, 102348693A [P]. 2012-02-08.

[24] 太阳制药工业股份有限公司. 卢索替尼的氘代衍生物 : 中国 , 104725380A [P]. 2015-06-24.