

## 枸橼酸托法替尼的合成工艺改进

刘丽<sup>1</sup>, 刘资进<sup>2</sup>, 汤君<sup>3\*</sup>, 何广卫<sup>3</sup>, 刘为中<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>安徽医学高等专科学校, 合肥 230601; <sup>2</sup>安徽中医药大学药学院, 合肥 230012;  
<sup>3</sup>合肥医工医药股份有限公司, 合肥 230601)

**摘要** 为了提高收率和简化操作工艺, 在文献方法的基础上, 对JAK3抑制剂枸橼酸托法替尼的合成工艺进行了改进。以2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和(3R,4R)-1-苄基-N,4-二甲基哌啶-3-胺二盐酸盐为起始原料, 经亲核取代、催化转移氢化、氰乙酰化、成枸橼酸盐等4步反应制得枸橼酸托法替尼, 晶型与原研药一致。工艺优化后, 收率优于文献报道的合成工艺收率, 反应条件温和, 适合工业化生产。

**关键词** 枸橼酸托法替尼; JAK3抑制剂; 合成; 工艺改进

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)06-0685-05

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220606

引用本文 刘丽, 刘资进, 汤君, 等. 枸橼酸托法替尼的合成工艺改进[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(6): 685-689.

Cite this article as: LIU Li, LIU Zijin, TANG Jun, et al. Optimized synthesis process of tofacitinib citrate[J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(6): 685-689.

## Optimized synthesis process of tofacitinib citrate

LIU Li<sup>1</sup>, LIU Zijin<sup>2</sup>, TANG Jun<sup>3\*</sup>, HE Guangwei<sup>3</sup>, LIU Weizhong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Anhui Medical College, Hefei 230601; <sup>2</sup>School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012; <sup>3</sup>Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Ltd., Hefei 230601, China

**Abstract** In order to improve the yield and simplify the operation, the synthesizing process of JAK3 inhibitor tofacitinib citrate was improved based on the analysis of the methods previously published. Using 2,4-dichloro-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidine and (3R,4R)-1-benzyl-N,4-dimethylpiperidin-3-amine dihydrochloride as starting materials, tofacitinib citrate was obtained through four steps of nucleophilic substitution, catalytic transfer hydrogenation, cyanide acetylation and citrate salt, and its crystal form was consistent with the original research. After optimization, the yield was better than those reported in literature, and the mild reaction conditions were suitable for industrial production.

**Key words** tofacitinib citrate; JAK3 inhibitor; synthesis; optimization

枸橼酸托法替尼(tofacitinib citrate, **1**), 化学名为3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-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种新型JAK3抑制剂<sup>[1-3]</sup>。与大多数抗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)药物作用于细胞外靶点不同的是, 本品通过抑制胞内靶点JANUS激酶(JAKs)达到抗RA的疗效<sup>[4]</sup>。本品可单独使用, 也可联合甲氨蝶呤用于治疗对肿瘤坏死因子抑制剂应答不足的活

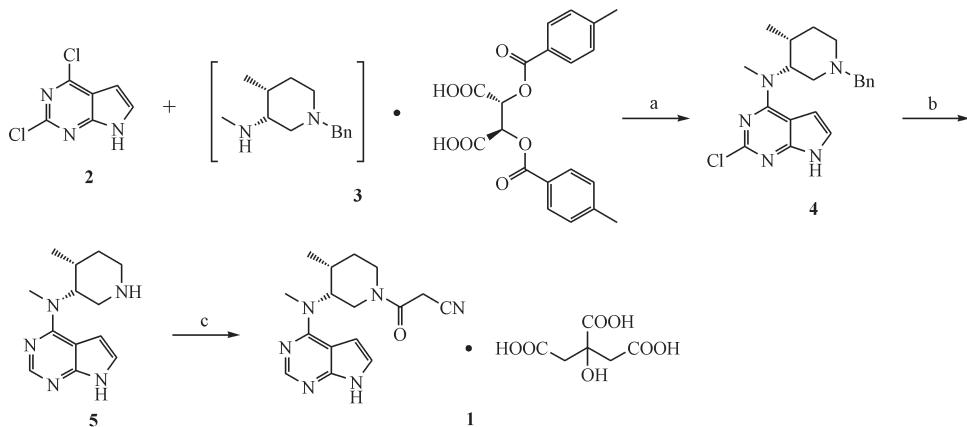
动性类风湿性关节炎<sup>[5]</sup>。

文献报道的枸橼酸托法替尼的合成路线主要有以下3种:

路线1: 原研专利<sup>[6]</sup>公开了2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**2**)与双[(3R,4R)-1-苄基-N,4-二甲基哌啶-3-胺]-二-对甲苯酰-L-酒石酸盐(**3**)进行取代反应制得N-[(3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基]-2-氯-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(**4**), 再经Pd(OH)<sub>2</sub>/C加氢脱苄基和氯得N-[(3R,

4*R*)-4-甲基哌啶-3-基]-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(**5**),最后与氰乙酸乙酯发生氰乙酰化反应制得化合物**1**。该路线经过加氢反应可同时脱苄基和氯,但使用氢气危险系数高;此外,氰乙酰

化反应用甲苯做溶剂,三乙胺做碱,反应温度需要100 °C,反应时间达24 h,反应时间延长会产生杂质,不利于纯化。



**Scheme 1** Synthesis of tofacitinib by Route 1<sup>[6]</sup>

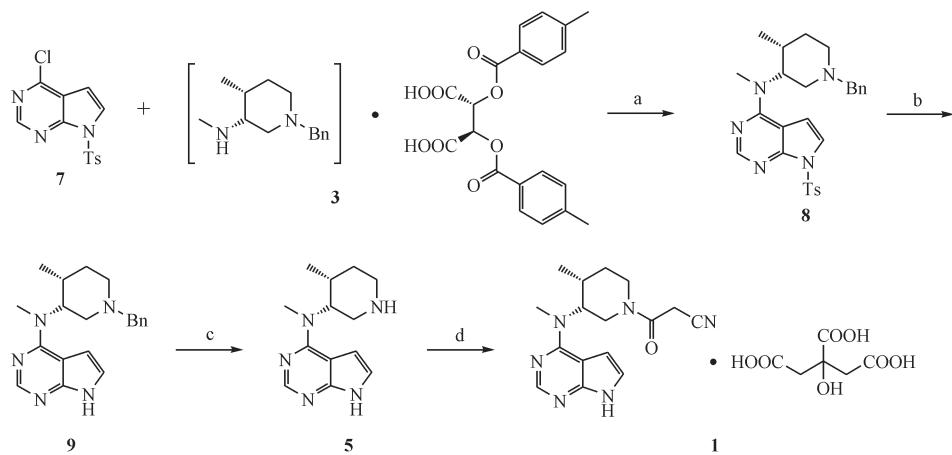
Reagents and conditions: (a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 95–105 °C, 10 h; (b)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , 345 kPa  $\text{H}_2$ , 75 °C, 1 h; (c) Ethyl 2-cyanoacetate, triethylamine, toluene, 100 °C, 24 h;  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 80–85 °C, 7 h

专利[7]使用(3*R*,4*R*)-1-苄基-4-二甲基哌啶-3-胺盐酸盐(**6**)替代化合物**3**作为起始物料,在制备化合物**4**的后处理过程中需要萃取和浓缩,操作复杂,所得化合物**4**的纯度仅有95.8%,并未提供纯化方法。氰乙酰化反应,需要对氰乙酸进行预活化,使用氰基乙酸和酰氯制备得到活性酸酐再与化合物**5**反应,操作复杂,且所得酸酐中间体活性很高,进一步放大生产操作中不可控风险增加,反应完成后,需要分离出托法替尼,再与枸橼酸在另一种溶剂中成盐,两步收率仅为77.5%。

专利[8]在枸橼酸托法替尼粗品制备步骤,使

用了二氯甲烷和甲醇作为成盐溶剂,所得粗品纯度仅有97.64%,后续精制溶剂为DMSO和二氯甲烷,但二氯甲烷和甲醇为二类溶剂,不适合在成品精制中使用,且DMSO沸点高,难以清除。

路线2:原研专利<sup>[6]</sup>公开了另一条路线,是将4-氯-7-甲苯磺酰基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶(**7**)与化合物**3**进行取代反应制得*N*-(3*R*,4*R*)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基]-*N*-甲基-7-对甲苯磺酰基吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(**8**),脱对甲苯磺酰基和苄基得化合物**5**,最后与氰乙酸乙酯反应并成盐制得化合物**1**。相较于路线1,脱苄基和脱对甲苯磺酰基需要两步



**Scheme 2** Synthesis of tofacitinib by Route 2<sup>[6]</sup>

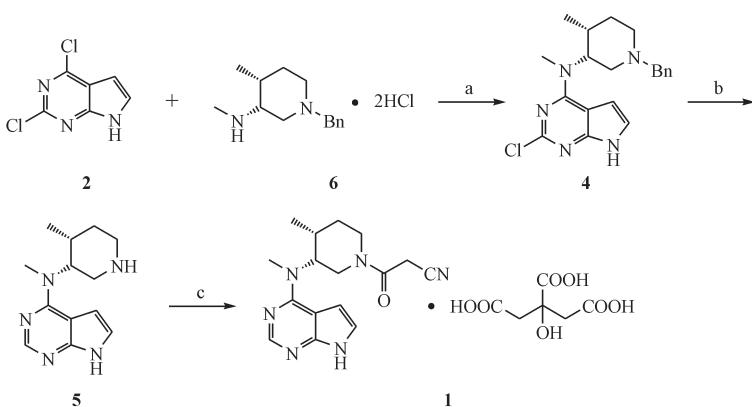
Reagents and conditions: (a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 90–105 °C, 10 h; (b) 50%  $\text{NaOH}$ , 95–105 °C, 5 h; (c)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{AcOH}$ , isopropanol, 345 kPa  $\text{H}_2$ , 45–55 °C, 1 h; (d) ethyl 2-cyanoacetate, triethylamine, toluene, 100 °C, 24 h;  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 80–85 °C, 7 h

反应, 增加了反应步骤, 并且该路线会产生对甲苯磺酸, 对甲苯磺酸为明确的基因毒性杂质, 残留风险较大, 难以控制。在脱苄基时仍需要加氢反应, 未排除使用氢气带来的风险。为减少氰乙酰化反应的时间和反应温度, 文献[9]对此反应进行了优化改进, 使用 DBU 替代三乙胺, 正丁醇替代甲苯, 40 °C 反应 20 h 能以 93% 的收率制得化合物 1, 作者重现文献方法, 发现原料化合物 5 反应不完全, 且随着反应时间延长, 反应液中杂质会明显增加。

路线 3: 文献[10]在路线 2 的基础上将合成路线前延, 报道了以 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶为起始物料, 先经 *N*-对甲苯磺酰基保护得化合物 7, 其余中间体与合成路线均与路线 2 一致。脱苄基步骤, 采用水合肼替代氢气作供氢体, 但水合肼易爆, 且肼是基因毒性杂质, 难以清除。氰乙酰化反应时, 采用乙醇做溶剂, 20~25 °C 下反应 22 h, 反应时间长, 产生的杂质在后续精制步骤需要两次重结晶才能清除至 0.1% 以下, 导致收率降低。

本研究参考文献[6~10], 以 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2)和(3*R*,4*R*)-1-苄基-*N*,4-二甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(6)为原料, 经亲核取代、催化转移氢化、氰乙酰化、成枸橼酸盐 4 个步骤合成枸橼酸托法替尼(1), 并对合成路线中存在的问题进行了优化和改进: (1) 合成化合物 4 时, 参考文献[6]方法所得产品的性状差, 纯度低, 为进一步改

善产品性状, 提高纯度, 优化后采用乙醇-水(1:1)打浆精制, 所得精品性状为粉末状固体, 纯度 99.25%, 收率 85.4% (文献<sup>[6]</sup>: 收率 100%, 未提供纯度数据)。(2) 合成化合物 5 时, 文献[9]采用 Pd/C 或 Pd(OH)<sub>2</sub>/C 的加氢工艺, 对设备要求高, 操作复杂, 危险系数高, 优化后采用 Pd(OH)<sub>2</sub>/C 作催化剂, 甲酸铵替代氢气作供氢体, 乙酸作酸性调节剂, 革除了使用氢气带来的安全风险, 所得化合物 5 的纯度 98.96%, 无需进一步纯化, 收率 93.8% (文献<sup>[9]</sup>: 纯度 95.7%, 收率 94.1%)。(3) 合成化合物 1 粗品时, 控制滴加 DBU 的温度为 25~35 °C, 并精确控温 33~37 °C 下反应 12 h 即可反应完全, 缩短了反应时间, 减少了杂质的生成, 所得粗品纯度 99.67% (文献<sup>[10]</sup>: 纯度 94.64%)。粗品精制工序, 原研专利中公开了使用乙醇-水(1:1)打浆提纯, 但作者重现文献方法后发现化合物 1 的性状、有关物质均不合格, 优化后采用正丙醇-丙酮-水(1:1:2)重结晶精制, 所得产品各项指标均符合要求, 化合物 1 的纯度 99.67%, 收率 89.7% (文献<sup>[9]</sup>: 纯度 95.7%, 收率 77.6%); 与文献[10]相比, 在粗品精制工序中未使用高沸点溶剂 DMSO 和二类溶剂二氯甲烷, 降低了产品中有机溶剂残留超标的可能性。优化后的工艺操作简便, 反应条件温和, 产品质量可控, 适合工业化生产。



Scheme 3 Synthesis route of tofacitinib citrate

Reagents and conditions: (a)  $K_2CO_3$ ,  $H_2O$ , 90~100 °C, 15 h; (b)  $Pd(OH)_2/C$ ,  $NH_4HCO_3$ ,  $AcOH$ , 70~75 °C, 2 h; (c) ethyl 2-cyanoacetate, DBU, *n*-BuOH, 33~37 °C, 12 h;  $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ , *n*-BuOH,  $H_2O$ , 80~85 °C, 1 h

## 1 材 料

### 1.1 试 剂

2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(安庆百谊

生物科技有限公司); (3*R*,4*R*)-1-苄基-*N*,4-二甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(珠海优润医药科技有限公司); 氢氧化钯碳(钯质量分数为 20%, 陕西瑞科新

材料股份有限公司);水合肼(质量分数为80%,上海泰坦科技股份有限公司);氰乙酸乙酯(上海博氏医药科技有限公司);其他试剂均为市售分析纯。

## 1.2 仪器

LC-10ATP 高校液相色谱仪(日本Shimadzu公司);LTQ-Orbitrap XL液相色谱-高分辨质谱联用仪、Orbitrap XL ETD<sup>TM</sup>液相色谱-傅里叶变换静电场轨道阱高分辨质谱联用仪(美国Thermo公司);JNM-ECZ600R 核磁共振仪(日本Jeol公司);布鲁克 Avance III 400 超导傅里叶数字化核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司);WRS-1B 数字熔点仪(上海申光仪器仪表有限公司)。

## 2 化学合成

### 2.1 *N*-[(3*R*,4*R*)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基]-2-氯-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(4)的制备

将化合物6 100.00 g(0.34 mol)、化合物2 64.56 g(0.34 mol)、无水碳酸钾 284.69 g(2.06 mol)、纯化水 600 mL加入反应瓶中,升至90~100 °C搅拌反应,用TLC[GF<sub>254</sub>薄层板,展开剂:石油醚-乙酸乙酯(3:1)]监测反应终点。反应毕,降至20~30 °C,过滤,滤饼用纯化水100 mL分次洗涤,抽干。将滤饼加入乙醇500 mL和纯化水500 mL的混合溶剂中,升至55~60 °C搅拌1 h,再降至10~20 °C搅拌2 h,过滤,滤饼用乙醇50 mL洗涤,于50 °C减压干燥得白色固体108.51 g,收率85.4%,纯度99.25%[HPLC归一化法:C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相A:10 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH至3.0),B:乙腈,梯度洗脱(0~5 min,A 90%;5~40 min,A 90%→40%;40~50 min,A 40%;50~50.01 min,A 40%→90%;50.01~60 min,A 90%);流速1.0 mL/min;检测波长210 nm;柱温50 °C]。mp: 155.2~155.9 °C(文献<sup>[9]</sup>:155~156 °C);<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.566(1 H,s,NH), 8.052(1 H,s,Ar-H), 7.075(1 H,d,J=3.6 Hz,Ar-H), 6.490(1 H,d,J=3 Hz,Ar-H), 4.769(1 H,s,CH), 3.101(3 H,dd,J<sub>1</sub>=11.4 Hz,J<sub>2</sub>=9.6 Hz,CH<sub>3</sub>), 2.810(1 H,dd,J<sub>1</sub>=11.4 Hz,J<sub>2</sub>=3.6 Hz,CH<sub>2</sub>), 2.734(1 H,t,J=10.8 Hz,CH<sub>2</sub>), 2.623~2.596(1 H,m,CH<sub>2</sub>), 2.277(1 H,t,J=6 Hz,CH), 1.729~1.690(1 H,m,CH<sub>2</sub>), 1.449~1.421(1 H,m,CH<sub>2</sub>), 0.931(3 H,d,J=7.2 Hz,CH<sub>3</sub>);HR-MS(*m/z*):Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> [M+H] 246.1640, Found 246.1702。

0.876(3 H,d,J=6.6 Hz,CH<sub>3</sub>);HR-MS(*m/z*):Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub> [M+H] 370.1720, Found 370.1781。

### 2.2 *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(5)的制备

将化合物4 107.99 g(0.29 mol)、无水乙醇1080 mL、乙酸37.46 g(0.62 mol)和甲酸铵39.29 g(0.62 mol)加入反应瓶中,氮气保护下加入氢氧化钯碳(20%)8.65 g,搅拌升至70~75 °C,反应2 h,用TLC[GF<sub>254</sub>薄层板,展开剂:二氯甲烷-甲醇(10:1)]监测反应终点。反应毕,降至30~40 °C,滤除氢氧化钯碳,滤饼用无水乙醇200 mL洗涤,滤液减压浓缩。浓缩毕,向剩余物中加入二氯甲烷648 mL和水216 mL,加入氨水调节pH至9~10,分液,水相继续用二氯甲烷(324 mL×2)萃取,合并有机相,减压浓缩至干,得到白色浆状物67.18 g,收率93.8%,纯度98.96%[HPLC归一化法:C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相A:0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH至3.0),B:乙腈,梯度洗脱(0~5 min,A 90%;5~40 min,A 90%→40%;40~50 min,A 40%;50~50.01 min,A 40%→90%;50.01~60 min,A 90%);流速1.0 mL/min;检测波长210 nm;柱温50 °C]。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.566(1 H,s,NH), 8.052(1 H,s,Ar-H), 7.075(1 H,d,J=3.6 Hz,Ar-H), 6.490(1 H,d,J=3 Hz,Ar-H), 4.769(1 H,s,CH), 3.101(3 H,dd,J<sub>1</sub>=11.4 Hz,J<sub>2</sub>=9.6 Hz,CH<sub>3</sub>), 2.810(1 H,dd,J<sub>1</sub>=11.4 Hz,J<sub>2</sub>=3.6 Hz,CH<sub>2</sub>), 2.734(1 H,t,J=10.8 Hz,CH<sub>2</sub>), 2.623~2.596(1 H,m,CH<sub>2</sub>), 2.277(1 H,t,J=6 Hz,CH), 1.729~1.690(1 H,m,CH<sub>2</sub>), 1.449~1.421(1 H,m,CH<sub>2</sub>), 0.931(3 H,d,J=7.2 Hz,CH<sub>3</sub>);HR-MS(*m/z*):Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> [M+H] 246.1640, Found 246.1702。

### 2.3 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(1)的制备

将化合物5 68.76 g(0.28 mol)、正丁醇358 mL和氰乙酸乙酯95.01 g(0.84 mol)加入反应瓶中,控温25~35 °C滴入DBU 42.62 g(0.28 mol)。滴毕,升至33~37 °C搅拌反应,用TLC[GF<sub>254</sub>薄层板,展开剂:乙酸乙酯-甲醇(10:1)]监测反应终点。反应毕,向反应液中滴入枸橼酸溶液(一水合枸橼

酸 118.50 g(0.56 mol)溶于正丁醇 215 mL 和纯化水 107 mL 制得)。滴毕, 升至 80~85 °C 搅拌 1 h, 再降至 10~20 °C 搅拌 1 h。过滤, 滤饼用正丁醇 75 mL 洗涤, 于 50 °C 减压干燥得白色固体 135.67 g。将白色固体加入纯化水 1 085 mL、丙酮 543 mL 和正丙醇 543 mL 的混合溶剂中, 搅拌升至 80~85 °C 至固体溶解, 再降至 10~15 °C 搅拌 2 h, 过滤, 滤饼用正丙醇 25 mL、丙酮 25 mL 和水 50 mL 的混合溶剂洗涤, 于 50 °C 减压干燥得白色固体 126.86 g, 收率 89.7%, 纯度 99.67% [HPLC 归一化法: C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相 A: 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液(用氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.8)-乙腈(92:8), B: 乙腈, 梯度洗脱(0~5 min, A 90%; 5~40 min, A 90% → 40%; 40~50 min, A 40%; 50~50.01 min, A 40% → 90%; 50.01~60 min, A 90%); 流速 1.0 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 35 °C]。mp 201.3~202.2 °C (文献<sup>[11]</sup>: 201 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.355 (2 H, br, COOH), 11.670 (1 H, s, OH), 8.111 (1 H, d, *J* = 5.6 Hz, Ar-H), 7.149 (1 H, t, *J* = 3.2 Hz, Ar-H), 6.572 (1 H, d, *J* = 1.6 Hz, Ar-H), 4.856 (1 H, s, CH), 4.163~3.648 (4 H, m, CH<sub>2</sub> × 2), 3.429~3.406 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.269 (3 H, d, *J* = 4 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.757 (2 H, d, *J* = 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.654 (2 H, d, *J* = 15.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.434~2.335 (1 H, m, CH), 1.880~1.529 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 1.013 (3 H, d, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); HR-MS (*m/z*): Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O [M + H] 313.1699, Found 313.17639。

### 3 结果和讨论

本研究以 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和 (3*R*,4*R*)-1-苯基-*N*,4-二甲基哌啶-3-胺二盐酸盐为原料, 经亲核取代、催化转移氢化、氯乙酰化、成枸橼酸盐等 4 步反应制得枸橼酸托法替尼, 总收率 71.9% (以化合物 9 计), 纯度 99.67% (文献<sup>[9]</sup>: 总收率 59.6%), 晶型与原研一致。经工艺优化后, 收

率优于文献报道的合成工艺收率, 工艺操作简便, 反应条件温和, 无柱色谱纯化过程, 适合工业化生产。

### References

- [1] Fang M. An anti-rheumatoid arthritis drug tofacitinib [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2011, **35**(10): 480.
- [2] Jiang JK, Kamran G, Francesca D, 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) piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile (CP-690, 550) [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(24): 8012-8018.
- [3] Qiao JN, Wang TF, Zhang C. Design, synthesis and bioactivities of 4-(3-sulfonylbenzene)amino-6-formylpyrrole[2,3-d]pyrimidine derivatives [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2017, **48**(5): 554-562.
- [4] Zhang ZK, Kuang CX. Synthesis of tofacitinib [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2013, **44**(4): 321-323.
- [5] Burmester GR, Blanco R, Schoeman CC, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, **381**(9865): 451-460.
- [6] Ruggieri SG, Hawkins JM, Makowski TM, et al. Pyrrolo[2,3-d] pyrimidine derivatives: their intermediates and synthesis: WO2007012953[P]. 2007-01-02.
- [7] Dong L, Xu HB, He Y, et al. A preparation method of tofacitinib citrate (一种枸橼酸托法替布的制备方法): CN 110724146 B[P]. 2019-11-04.
- [8] Shi JC, Chen HW, Zheng LK, et al. A purification method of tofacitinib citrate (一种枸橼酸托法替布的精制方法): CN 108948020 B[P]. 2018-07-03.
- [9] Price KE, Lillie BM, McLaughlin RW, et al. Mild and efficient DBU-catalyzed amidation of cyanoacetates [J]. *Org Lett*, 2009, **11**(9): 2003-2006.
- [10] Zhang X. Study on separation and amplification of synthesis and purification of tofacitinib citrate(枸橼酸托法替尼的合成与精制分离及放大工艺研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2017.
- [11] Korhonen M, Niskanen H, Kiesvaara J, et al. Determination of optimal combination of surfactants in creams using rheology measurements [J]. *Int J Pharm*, 2000, **197**(1/2): 143-151.