

## 色谱-质谱联用技术研究盐酸西那卡塞的有关物质

胡钟芳, 宋敏, 杭太俊\*

(中国药科大学药物分析教研室, 南京 210009)

**摘要** 采用 LC-MS 法分离和鉴定盐酸西那卡塞有关物质。采用 Hypersil C<sub>18</sub> (100 mm × 4.6 mm, 2.4 μm) 色谱柱, 以 0.1% 乙酸铵溶液-乙腈 (93:7) 为流动相 A 相, 乙腈为流动相 B 相进行线性梯度洗脱, 对盐酸西那卡塞有关物质及强制降解产物进行分离。经过电喷雾正离子化-高分辨 TOF/MS 检测, 同时结合 MS/MS 光谱和对照品对照, 对各有关物质进行分析鉴定。在所建立的液-质联用分析条件下, 盐酸西那卡塞及其有关物质得到有效的分离, 共检测到 10 个有关物质, 分别为盐酸西那卡塞合成起始原料 (1 个)、合成中间体 (1 个)、合成副产物 (4 个) 和降解产物 (5 个)。建立的 LC-MS 法能有效鉴定盐酸西那卡塞有关物质, 并为其质量控制和工艺优化研究提供参考依据。

**关键词** 盐酸西那卡塞; 有关物质; 结构鉴定; 色谱-质谱联用

**中图分类号** R917 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)06-0719-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160615

**引用本文** 胡钟芳, 宋敏, 杭太俊. 色谱-质谱联用技术研究盐酸西那卡塞的有关物质[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(6): 719-726.

**Cite this article as:** HU Zhongfang, SONG Min, HANG Taijun. Studies on related substances in cinacalcet hydrochloride by LC-MS[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(6): 719-726.

## Studies on related substances in cinacalcet hydrochloride by LC-MS

HU Zhongfang, SONG Min, HANG Taijun\*

Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** To develop an LC-MS method for the separation and identification of the related substances in cinacalcet hydrochloride. The separation was carried out on a Thermo BDS Hypersil C<sub>18</sub> column (100 mm × 4.6 mm, 2.4 μm) with mobile phase consisting of 0.1% ammonium acetate buffer-acetonitrile (93:7) (A) and acetonitrile (B) by gradient elution. The related substances were identified by electrospray positive ionization high resolution TOF/MS and MS/MS, and verified further through reference substances. Cinacalcet hydrochloride and its related substances were separated under the established LC-MS condition. Ten related substances were detected and identified to be one starting material, one intermediate, four synthetic by-products and five degradation products. It showed that the LC-MS method was useful for separating and identifying the related substances in cinacalcet hydrochloride. And the results obtained are valuable for cinacalcet hydrochloride manufacturing process control and quality assurance.

**Key words** cinacalcet hydrochloride; related substance; structure identification; LC-MS

盐酸西那卡塞 (cinacalcet hydrochloride), 即 *N*-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺盐酸盐 (图 1), 是可作用于 G-蛋白共轭型钙受体的二代拟钙剂。临床上主要用于治疗慢性肾脏病透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进以及甲状旁腺癌患者的高钙血症<sup>[1-2]</sup>, 并适用于无法进行

手术的原发性甲状旁腺功能亢进患者<sup>[3]</sup>和三发性甲状旁腺功能亢进患者的治疗<sup>[4]</sup>。盐酸西那卡塞在片剂和血浆中的定量研究已有较多文献报道<sup>[5-8]</sup>, 但未见对盐酸西那卡塞有关物质系统研究与定性分析。

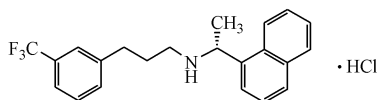


Figure 1 Chemical structure of cinacalcet hydrochloride

本研究建立了适用于盐酸西那卡塞有关物质检查的液-质联用分析方法,测得各有关物质的色谱和质谱特征信息,同时结合合成工艺<sup>[9-13]</sup>及已知杂质对照品,对各有关物质进行了分析鉴定,可为盐酸西那卡塞质量控制和工艺优化研究提供参考依据<sup>[14]</sup>。

## 1 材料

### 1.1 试剂

盐酸西那卡塞及有关物质对照品 A~E(表 1,江苏嘉逸医药有限公司);乙腈(色谱纯,美国天地公司);其余试剂均为市售分析纯,自制去离子水。

### 1.2 仪器

LC-2010C HT 高效液相色谱仪(日本岛津公司);1290 Infinity 液相色谱-6224 TOF/MS 质谱仪(美国安捷伦科技公司);TSQ Quantum Ultra AM 型 LC-MS/MS 联用仪(美国热电公司);2010BS 21S 分析天平(德国赛多利斯公司)。

## 2 方法

### 2.1 色谱条件

色谱柱为 Thermo BDS Hypersil C<sub>18</sub> (100 mm × 4.6 mm, 2.4 μm),流动相 A 相为 0.1% 乙酸铵溶液-乙腈(93:7),流动相 B 相为乙腈,线性梯度洗脱(A:B):0 min(75:25)→30 min(20:80)→35 min(20:80)→36 min(75:25)→43 min(75:25)。柱温:35℃;流速:0.5 mL/min;检测波长:260 nm;进样量:20 μL。

### 2.2 质谱条件

电喷雾正离子化高分辨 TOF/MS 测定,喷雾电压 3.5 kV,雾化氮气压力 275 kPa,流量 8 L/min,温度 350℃,碎片电压 135 V,参比离子  $m/z$  121.050 8(质子化嘌呤, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>)和 922.009 8(质子化氟代磷嗪 HP-921, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>F<sub>24</sub><sup>+</sup>),质量扫描范围  $m/z$  105~1 000。MS/MS 测定的喷雾电压 4 kV,雾化气压力 300 kPa,辅助气压力

35 kPa,毛细管温度 350℃,CID 氩气 0.2 Pa,碰撞能量 15 eV。

### 2.3 样品处理

2.3.1 供试品溶液 精密称取盐酸西那卡塞约 10 mg,加稀释剂(50% 乙腈)溶解并稀释制成质量浓度约为 1 mg/mL 的溶液作为供试品溶液。精密量取上述溶液适量,加稀释剂定量稀释,制成 0.1% 的自身对照溶液。

2.3.2 强制降解试验溶液 取盐酸西那卡塞约 10 mg,分别经 2 mol/L 盐酸溶液 1 mL 90℃ 水浴 5 d;4 mol/L 氢氧化钠溶液 1 mL 90℃ 水浴 5 d;5% 过氧化氢溶液 1 mL 60℃ 水浴 10 min、1 mL 稀释剂 90℃ 水浴 7 d;稀释剂 1 mL UV 365 nm(6 W)光照 10 d 强制降解破坏处理后,再加稀释剂(酸、碱破坏样品先中和)制成质量浓度约为 1 mg/mL 的强制降解试验溶液。

2.3.3 杂质对照溶液 取盐酸西那卡塞有关物质 A~E 对照品各适量,用稀释剂分别溶解并定量稀释,制成质量浓度约为 0.5 mg/mL 的对照品储备溶液。取各对照品储备溶液适量,用稀释剂定量稀释制成质量浓度均约为 1 μg/mL 的混合溶液作为杂质对照溶液。

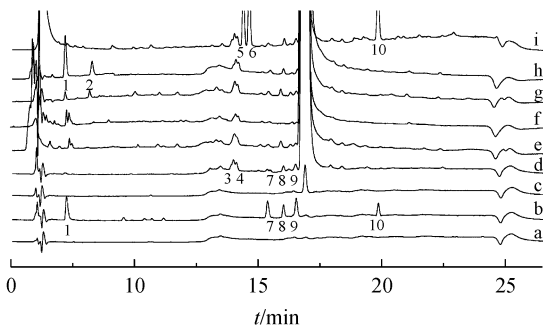
## 3 结果

### 3.1 有关物质检查

盐酸西那卡塞供试品及其各强制降解溶液 HPLC 检查图谱见图 2。对主要有关物质色谱峰按保留时间顺序编号为 1~10。其中有关物质 1,7,8,9,10 分别与有关物质 A,B,C,D,E 对照品色谱保留一致。强制降解试验结果表明,本品在强酸、强碱和光照条件下,均相对稳定,未产生明显的降解产物(图 2e~g);高温破坏形成 2 个主要降解产物(图 2h,有关物质 1 和 2);氧化破坏形成 3 个主要降解产物(图 2i,有关物质 5,6 和 10)。有关物质 3,4,7,8 和 9 为工艺杂质,强制降解并未使它们的量发生明显改变。各有关物质与主峰分离效果良好。

### 3.2 有关物质结构的鉴定

通过电喷雾正离子化-高分辨 TOF/MS 测得各有关物质母离子的准确质量与元素组成,MS/MS 获取二级质谱碎片,结合已知杂质对照品对照和和质谱解析,鉴定各有关物质结构。结果见表 1。



**Figure 2** HPLC chromatograms of cinacalcet hydrochloride and its stress test solutions  
a:Blank;b:Mixed solution of impurity reference substances;c:0.1% reference solution;d:Cinacalcet hydrochloride;e:Alkaline hydrolysis;f:Acidic hydrolysis;g:Photolytic degradation;h;Thermo degradation;i;Oxidative degradation

**Table 1** Related substances identified in cinacalcet hydrochlorideby LC-TOF/MS and LC-MS/MS

No.	[ M + H ] <sup>+</sup> ( m/z )	t <sub>R</sub> /min	Ion formula	Fragments ( m/z )	Chemical structure	Chemical name	Proposed origins
1 ( A <sup>+</sup> )	172.112 1	4.4	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sup>+</sup>	155		1-Naphthyl-ethylamine	Starting material and degradation product
2	204.100 1	6.4	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sup>+</sup>	184,159		3-[ 3-( Trifluoromethyl ) phenyl ]-1-propanamine	Degradation product
3	290.189 4	18.0	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sup>+</sup>	155,136		N-[( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethyl ]-3-phenyl-1-propanamine	By-product
4	374.171 7	18.3	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sup>+</sup>	220,155		1-[( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethylami-no ]-3-[ 3-( trifluoromethyl ) phenyl ]-1-propanol	By-product
5	372.156 5	18.7	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sup>+</sup>	352,186, 168,159		2-[ 3-( Trifluoromethyl ) phenylm-ethyl ]-5-naphthyl-morpholine	Degradation product
6	372.156 7	19.2	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sup>+</sup>	159,155		1-[ 3-( trifluoromethyl ) phenyl ]-3-[ ( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethylami-no ]-2-acetone	Degradation product
7 ( B <sup>+</sup> )	304.205 1	20.7	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sup>+</sup>	155,150		N-[( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethyl ]-3-[ 3-methylphenyl ]-1-propana-mine	By-product
8 ( C <sup>+</sup> )	372.156 7	22.0	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> NO <sup>+</sup>	244,218, 198,155		N-[( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethyl ]-3-[ 3-( trifluoromethyl ) phenyl ]-1-propanamide	Intermediate
9 ( D <sup>+</sup> )	360.192 3	23.2	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sup>+</sup>	204,184, 157,129		N-[( 1 <i>R</i> )-1-( 7,8-diall ) ethyl ]-3-[ 3-( trifluoromethyl ) phenyl ]-1-propanamine	By-product
API	358.178 3	23.7	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sup>+</sup>	204,155		N-[( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethyl ]-3-[ 3-( trifluoromethyl ) phenyl ]-1-propanamine	
10 ( E <sup>+</sup> )	374.172 3	29.7	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> NO <sup>+</sup>	220,155		N-oxide-N-[( 1 <i>R</i> )-1-( 1-naphthyl ) ethyl ]-3-[ 3-( trifluoromethyl ) phe-nyl ]-1-propanamine	Degradation product

<sup>+</sup>:Impurity reference substance

西那卡塞: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得西那卡塞的  $[M + H]^+$  离子的准确质量为 358.178 3, 与离子式  $C_{22}H_{23}F_3N^+$  相应。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  155 与乙基萘单元相应,  $m/z$  204 与 3-[3-(三氟甲

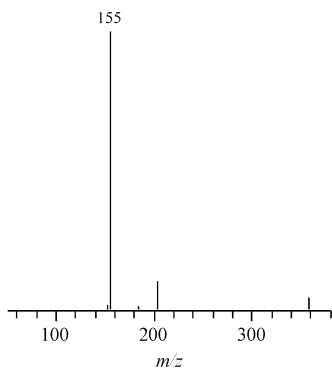


Figure 3 MS/MS spectrum of cinacalcet  $[M + H]^+$  ( $m/z$  358) ion and its fragmentation pathway

有关物质 1: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 1  $[M + H]^+$  离子的准确质量为 172.112 1, 与离子式  $C_{12}H_{14}N^+$  相应; 元素组成与西那卡塞结构中 1-萘基乙胺部分相同; 保留时间为 4.4 min 也与 1-萘基乙胺的强极性相符。MS/MS 主要特征碎片离子

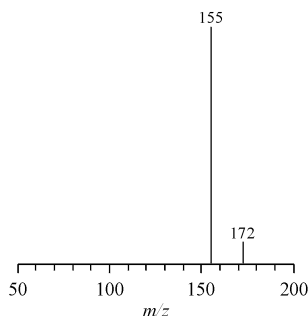
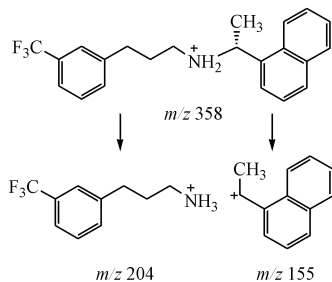


Figure 4 MS/MS spectrum of related substance 1  $[M + H]^+$  ( $m/z$  172) ion and its fragmentation pathway

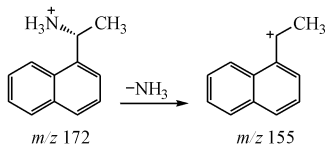
有关物质 2: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 2  $[M + H]^+$  离子的准确质量为 204.100 1, 与离子式  $C_{10}H_{13}F_3N^+$  相应; 元素组成与西那卡塞结构中 3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺部分相同; 色谱保留比有关物质 1 稍强, 表明也为强极性组分。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  184 和 159, 由  $[M + H]^+$  离子脱氟化氢或乙胺形成。根据强制降解试验结果, 有关物质 2 为西那卡塞在高温条件下产生, 推断为西那卡塞的 N-C 键断裂的另一产物 3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺 (图 5)。

有关物质 3: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 3  $[M + H]^+$  离子的准确质量为 290.189 4, 与离子式  $C_{21}H_{24}N^+$  相应; 元素组成与西那卡塞  $[M + H]^+$  离

子相比, 表明三氟甲基 ( $-CF_3$ ) 被氢原子取代。保留时间 18.0 min, 与取代后色谱保留减弱相应。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙基萘相同,  $m/z$  136 与氢原子取代三氟甲基后的 3-苯基-1-丙胺单元相应。根据合成工艺<sup>[9-13]</sup>, 推断有关物质 3 为起始原料 3-(三氟甲基)苯丙烯酸中的杂质苯丙烯酸, 参与合成引入的 N-[(1R)-1-(1-萘基)乙基]-3-苯基-1-丙胺 (图 6)。



$m/z$  155, 与西那卡塞特征碎片乙基萘相同。并测得其色谱和质谱行为与有关物质 A 对照品一致, 故确证有关物质 1 为 1-萘基乙胺, 既是合成西那卡塞的起始原料<sup>[9-13]</sup>, 也是西那卡塞在高温破坏条件下 N-C 键断裂产生的降解杂质 (图 4)。



子相比, 表明三氟甲基 ( $-CF_3$ ) 被氢原子取代。保留时间 18.0 min, 与取代后色谱保留减弱相应。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙基萘相同,  $m/z$  136 与氢原子取代三氟甲基后的 3-苯基-1-丙胺单元相应。根据合成工艺<sup>[9-13]</sup>, 推断有关物质 3 为起始原料 3-(三氟甲基)苯丙烯酸中的杂质苯丙烯酸, 参与合成引入的 N-[(1R)-1-(1-萘基)乙基]-3-苯基-1-丙胺 (图 6)。

有关物质 4: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 4  $[M + H]^+$  离子的准确质量为 374.171 7, 与离子式  $C_{22}H_{23}F_3NO^+$  相应; 元素组成与西那卡塞  $[M + H]^+$  离子相比多一个氧原子。保留时间 18.3 min, 色谱保留较主峰弱, 与西那卡塞结构中增加极性羟基取

代对应。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙基萘相同,  $m/z$  220 与 3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺部分增加一个氧原子相应。氧化破坏条件下有关物质 **4** 的含量并未明显增加,说明该氧原子并非由氧化引入,而是工艺杂质;结合盐酸西那卡塞合成工艺<sup>[9-13]</sup>,西那卡塞由中间

体  $N$ -[(1*R*)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙酰胺中羰基还原为烷基制得;因此,羰基中间体还原不完全,形成羟基态的有关物质 **4** 即 1-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙氨基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙醇(图 7)。

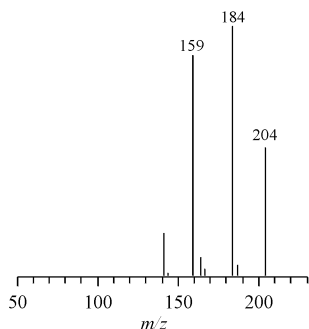


Figure 5 MS/MS spectrum of related substance **2**  $[M + H]^+$  ( $m/z$  204) ion and its fragmentation pathway

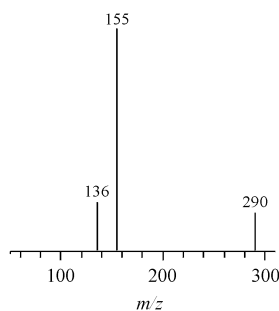


Figure 6 MS/MS spectrum of related substance **3**  $[M + H]^+$  ( $m/z$  290) ion and its fragmentation pathway

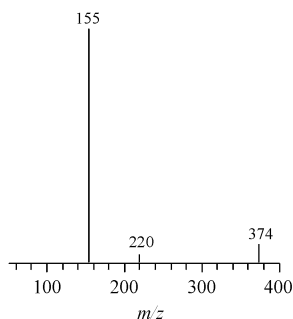


Figure 7 MS/MS spectrum of related substance **4**  $[M + H]^+$  ( $m/z$  374) ion and its fragmentation pathway

有关物质 **5** 和 **6**:ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 **5** 和 **6**  $[M + H]^+$  离子的准确质量分别为 372.156 5 和 372.156 7, 均与离子式  $C_{22}H_{21}F_3NO^+$  相应, 两者为同分异构体;元素组成与西那卡塞相比,多一个氧原子少两个氢原子;氧化破坏条件下,两者含量明显增加,表明氧原子由氧化引入。有关物质 **5**

MS/MS 的特征碎片离子为  $m/z$  352, 186, 168 和 159, 不存在西那卡塞特征碎片乙基萘, 表明氧原子的引入位置在结构中 (*R*)-1-(1-萘基)乙胺部分。结合其它特征碎片离子,推断有关物质 **5** 为 2-[3-(三氟甲基)苯基甲基]-5-萘基-吗啉(图 8)。有关物质 **6** MS/MS 的特征碎片离子为  $m/z$  159 和 155,

其中  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙基萘结构相同,表明氧原子的引入位置在西那卡塞另一侧的 3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺部分。结合碎片离

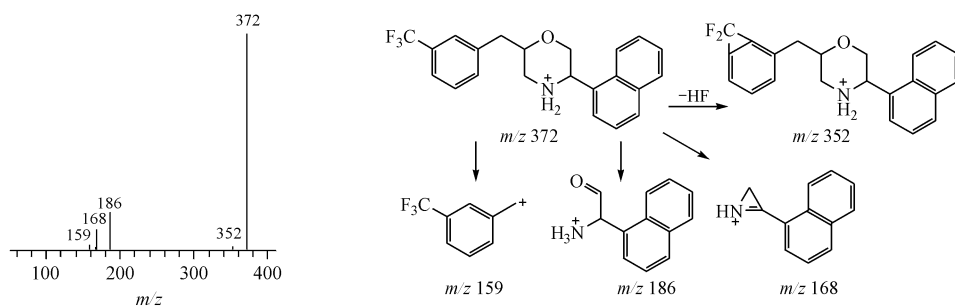


Figure 8 MS/MS spectrum of related substance 5  $[M+H]^+$  ( $m/z$  372) ion and its fragmentation pathway

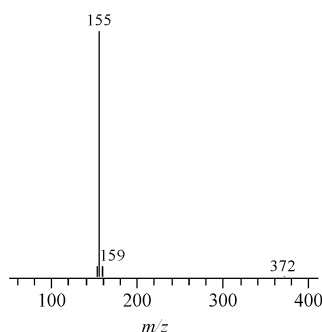
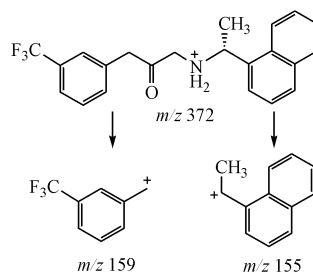


Figure 9 MS/MS spectrum of related substance 6  $[M+H]^+$  ( $m/z$  372) ion and its fragmentation pathway

有关物质 7: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 7  $[M+H]^+$  离子的准确质量为 304. 205 1, 与离子式  $C_{22}H_{26}N^+$  相应; 元素组成与西那卡塞  $[M+H]^+$  离子相比, 表明三氟甲基 ( $-CF_3$ ) 被甲基取代; 保留时间为 20.7 min 与主成分接近, 与三氟甲基 ( $-CF_3$ ) 被甲基取代后的极性变化不显著相应。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙

基萘相同, 推断为丙胺中的 2 位碳被氧化, 产生有关物质 6 即 1-[3-(三氟甲基)苯基]-3-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙氨基]-2-丙酮(图 9)。



基萘相同,  $m/z$  150 则与甲基取代三氟甲基后的 3-[3-甲基苯基]-1-丙胺单元相应, 并测得其色谱和质谱行为均与有关物质 B 对照品一致。根据合成工艺<sup>[9-13]</sup>, 确证有关物质 7 为 *N*-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-甲基苯基]-1-丙胺(图 10), 推测其由起始原料 3-(三氟甲基)苯丙烯酸中的杂质 3-甲基苯丙烯酸参与合成产生。

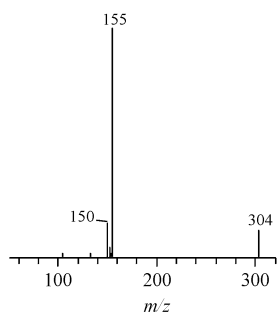


Figure 10 MS/MS spectrum of related substance 7  $[M+H]^+$  ( $m/z$  304) ion and its fragmentation pathway

有关物质 8: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 8  $[M+H]^+$  离子的准确质量为 372. 156 7, 与离子式  $C_{22}H_{21}F_3NO^+$  相应; 元素组成与西那卡塞  $[M+H]^+$  离子相比, 多一个氧原子少两个氢原子; 保留时间

为 22.0 min, 与西那卡塞接近, 说明氧原子取代并未引起有关物质 8 极性的显著改变。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙基萘相同,  $m/z$  218 则与脱去乙基萘的部分相应。并

测得其色谱和质谱行为与有关物质 C 对照品一致。根据合成工艺<sup>[9-13]</sup>,确证有关物质 8 为合成

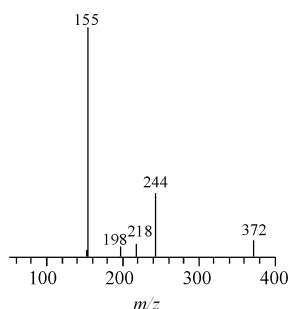


Figure 11 MS/MS spectrum of related substance 8  $[M+H]^+$  ( $m/z$  372) ion and its fragmentation pathway

有关物质 9: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 9  $[M+H]^+$  离子的准确质量为 360.192 3,与离子式  $C_{22}H_{25}F_3N^+$  相应;元素组成与西那卡塞  $[M+H]^+$  离子相比多两个氢原子;保留时间为 23.2 min 与主峰十分接近,表明两者极性差异较小。MS/MS 主要特征碎片离子  $m/z$  204 和 157 由有关物质 9 结

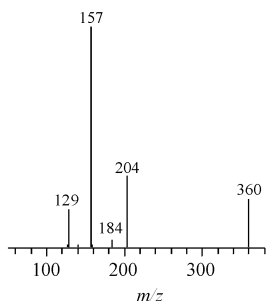


Figure 12 MS/MS spectrum of related substance 9  $[M+H]^+$  ( $m/z$  360) ion and its fragmentation pathway

有关物质 10: ESI<sup>+</sup>-TOF/MS 测得有关物质 10  $[M+H]^+$  离子的准确质量为 374.172 3,与离子式  $C_{22}H_{23}F_3NO^+$  相应;元素组成与西那卡塞  $[M+H]^+$  离子相比多一个氧原子;氧化破坏条件下有关物质 10 含量明显增加,表明氧原子由氧化引入。保留时间为 29.7 min,色谱保留有所增强。MS/MS 主要

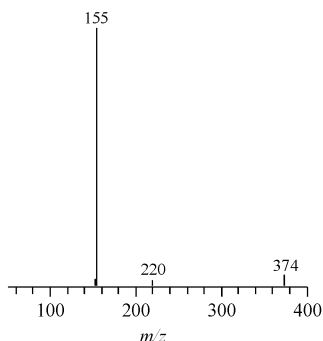
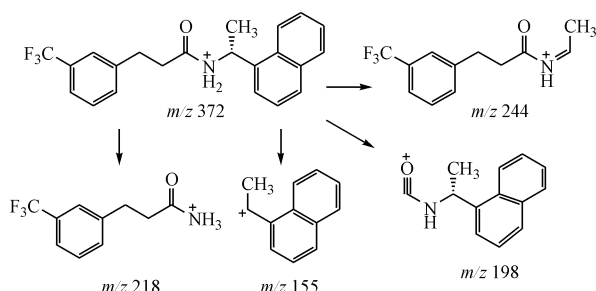
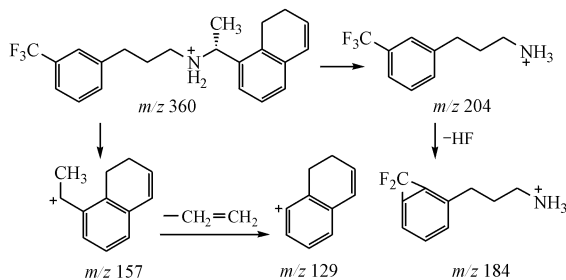


Figure 13 MS/MS spectrum of related substance 10  $[M+H]^+$  ( $m/z$  374) ion and its fragmentation pathway

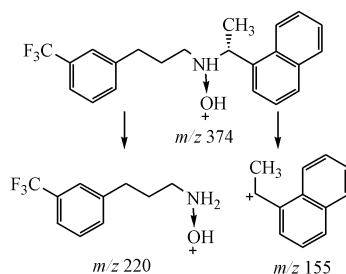
过程中未还原的中间体 *N*-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙酰胺(图 11)。



构中 N-C 键裂解产生,  $m/z$  204 进一步脱去氟化氢得到  $m/z$  184,  $m/z$  157 进一步脱去乙烯得到  $m/z$  129。并测得其色谱和质谱行为与有关物质 D 对照品一致。根据合成工艺<sup>[9-13]</sup>,确证有关物质 9 为合成过程中产生的副产物 *N*-[(1*R*)-1-(7,8-二氢化萘)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺(图 12)。



特征碎片离子  $m/z$  155 与西那卡塞特征碎片乙基萘相同,  $m/z$  220 则与 N 被氧化后的 *N*-氧化-3-[3-甲基苯基]-1-丙胺单元相应。并测得其质谱和色谱行为与有关物质 E 对照品一致。确证有关物质 10 为氧化条件下形成 *N*-氧化-*N*-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1-丙胺(图 13)。



## 4 讨论

在所建立的色谱-质谱条件下盐酸西那卡塞与各有关物质均得到有效的分离,共检测到10个有关物质,其中已知杂质5个,未知杂质5个。结合盐酸西那卡塞合成工艺以及强制降解试验结果,可将杂质按来源分为2类:合成过程中产生的工艺杂质和降解产物。

工艺杂质包括合成起始原料、合成中间体以及合成副产物。有关物质1为合成起始原料,也为高

温降解产物。有关物质8为合成中间体,西那卡塞可由其还原制备而成。有关物质3和7为起始原料引入的杂质参与合成产生的副产物;有关物质4和9为合成工艺还原步骤中产生的副产物。

强制降解试验结果表明,西那卡塞降解产物可分为两类,第1类为高温条件下导致结构中N-C键断裂形成,包括有关物质1和2;第2类为氧化条件下结构中不同位点被氧化产生,包括有关物质5、6和10。其降解途径见图14。

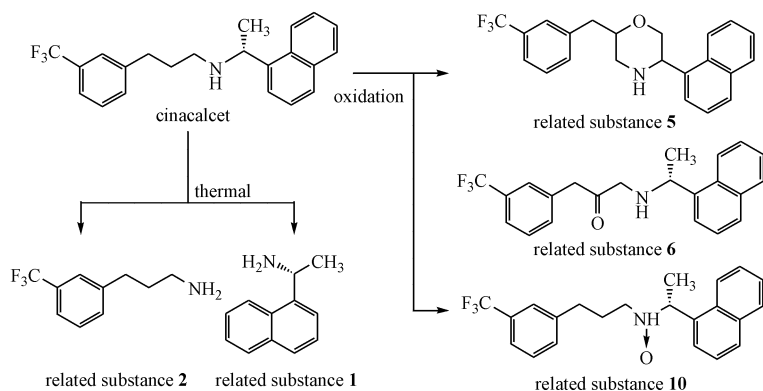


Figure 14 Degradation pathway of cinacalcet

通过色谱-质谱联用技术对盐酸西那卡塞供试品中各有关物质的分析研究,对其工艺杂质和降解途径进行了探讨,为其质量控制和工艺优化提供了技术参考,为稳定性研究奠定了基础。

## 参考文献

- [1] Dong BJ. Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism [J]. *Clin Ther*, 2005, **27** (11): 1725-1751.
- [2] Sajid-Crockett S, Singer FR, Hershman JM. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism [J]. *Metabolism*, 2008, **57** (4): 517-521.
- [3] Martín AA, Villalón AA, Ramírez ML, et al. Low-dose cinacalcet reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism not eligible for surgery [J]. *Endocrinol Nutr*, 2011, **58** (1): 24-31.
- [4] Somnay YR, Weinlander E, Schneider DF, et al. The effect of cinacalcet on intraoperative findings in tertiary hyperparathyroidism patients undergoing parathyroidectomy [J]. *Surgery*, 2014, **156** (6): 1308-1314.
- [5] Nirogi R, Kandikere V, Komarneni P, et al. Quantification of cinacalcet by LC-MS/MS using liquid-liquid extraction from 50  $\mu$ L of plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, **56** (2): 373-381.
- [6] Yang F, Wang HY, Zhao Q, et al. Determination of cinacalcet hydrochloride in human plasma by liquid chromatography-tandem

mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, **61**: 237-241.

- [7] Zhao L, Zhao CC, Lu C, et al. Content determination of cinacalcet hydrochloride tablets by HPLC [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2014, **25** (13): 1216-1217.
- [8] Zhu JX, Zhuang BY, Zeng FX, et al. Determination of the related substances of cinacalcet hydrochloride by HPLC [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2015, **32** (2): 185-189.
- [9] Thiel OR, Bernard C, Tormos W, et al. Practical synthesis of the calcimimetic agent, cinacalcet [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49** (1): 13-15.
- [10] Hu J, Dong J, Shi XX. Synthesis of cinacalcet hydrochloride [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2010, **41** (7): 488-490.
- [11] Li LL, Hu XF, Yang YL, et al. Synthesis process of cinacalcet hydrochloride [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2013, **22** (7): 834-836.
- [12] Prediger P, Silva AR, Correia CRD. Construction of 3-arylpropylamines using Heck arylations. The total synthesis of cinacalcet hydrochloride, alverine, and tolpropamine [J]. *Tetrahedron*, 2014, **70** (20): 3333-3341.
- [13] Goodman CA, Janci EM, Onwodi O, et al. A two-step, one pot preparation of amines via acyl succinimides. Synthesis of the calcimimetic agents cinacalcet, NPS R-467, and NPS R-568 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, **56** (44): 4468-4471.
- [14] Chen LL, Song M, Zhang G, et al. Identification of related substances in ambrisentan by LC-MS/MS [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47** (1): 58-65.