

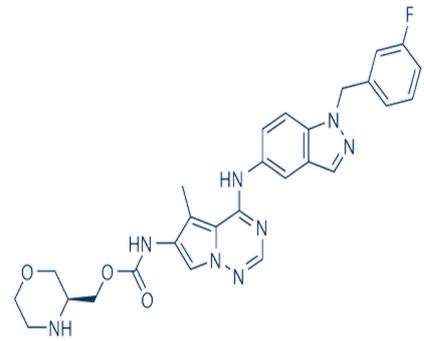
AC480 (BMS-599626) (HER1抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0047-10mM	AC480 (BMS-599626) (HER1抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0047-5mg	AC480 (BMS-599626) (HER1抑制剂)	5mg
SC0047-25mg	AC480 (BMS-599626) (HER1抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	[(3S)-morpholin-3-yl]methyl N-[4-[[1-[(3-fluorophenyl)methyl]indazol-5-yl]amino]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]carbamate; hydrochloride
简称	AC480
别名	BMS-599626, BMS599626, BMS 599626, AC 480, AC-480
中文名	N/A
化学式	C ₂₇ H ₂₇ FN ₈ O ₃
分子量	567.01
CAS号	873837-23-1
纯度	98.9%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 113mg/ml; Ethanol 20mg/ml
溶液配制	5mg加入0.88ml DMSO, 或者每5.67mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0047-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	AC480(BMS-599626)是一种选择性的, 高效的HER1和HER2抑制剂, IC50分别为20nM和30nM。比对HER4效果强8倍左右, 而比对VEGFR2、c-Kit、Lck、MET等的作用强100倍以上。Phase 1。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase				
靶点	HER1	HER2	HER4	MEK	LCK
IC50	20nM	30nM	190nM	2.5μM	4μM
体外研究	BMS-599626选择性抑制重组HER1和HER2激酶的酶活性, IC50分别为20nM和30nM。此外, BMS-599626也抑制相关受体HER4, 但是抑制效果低点(IC50为190nM)。BMS-599626定义为HER1的ATP竞争性抑制剂, HER2的ATP非竞争性抑制剂, Ki分别为2nM和5nM。BMS-599626抑制表达高水平HER1和/或HER2的肿瘤细胞增殖, 包括Sal2、BT474、N87、KPL-4、HCC202、HCC1954、HCC1419、AU565、ZR-75-30、MDA-MB-175、GEO和PC9细胞, IC50分别为0.24μM、0.31μM、0.45μM、0.38μM、0.94μM、0.34μM、0.75μM、0.63μM、0.51μM、0.84μM、0.90μM和0.34μM。BMS-599626不会显著抑制不表达HER1或HER2的卵巢肿瘤细胞系A2780和MRC5成纤维细胞增殖。最新研究显示BMS-599626通过促进周期再分配和抑制DNA修复, 而显著增强表达EGFR和Her2的HN-5细胞的放射敏感性。				
体内研究	在体内, BMS-599626按60mg/kg到240mg/kg剂量范围口服处理给药, 抑制Sal2肿瘤生长, 这种作用存在剂量依赖性, 作用于人乳腺癌KPL-4移植瘤, 具有有效的抗癌活性, KPL-4移植瘤的最大耐受剂量为180mg/kg, 作用于其他HER扩增的移植瘤模型和其他过量表达HER1的移植瘤模型, 具有相似的抗癌活性。				
临床实验	N/A				
特征	BMS-599626是口服生物有效性的人表皮生长因子受体(HER)激酶HER1/HER2选择性抑制剂。				

➤ 相关实验数据(此数据来自于公开文献, 碧云天并不保证其有效性):

酶活性检测实验	
方法	Sf9昆虫细胞中, HER1、HER2和HER4的整个细胞质序列表达作为重组蛋白。HER1和HER4表达作为与谷胱甘肽-S-转移酶结合的融合蛋白, 然后通过谷胱甘肽-S-琼脂糖凝胶上进行亲和层析而纯化。HER2亚克隆进pBlueBac4载体中, 使用内部蛋氨酸密码子(M687)起始翻译, 表达作为无标记的蛋白。使用在含0.1mol/L NaCl的buffer中平衡的DEAE-琼脂糖柱, 进行层析分离截断的HER2蛋白, 然后使用含0.3mol/L NaCl的buffer洗脱重组蛋白。为了进行HER激酶检测, 反应体积为50μl, 含10ng谷胱甘肽-S-转移酶融合蛋白或150ng部分纯化的HER2。混合物也含1.5μM聚(Glu/Tyr) (4:1)、1μM ATP、0.15μCi[γ- ³³ P]ATP、50mM

	Tris-HCl(pH 7.7)、2mM DTT、0.1mg/ml牛血清蛋白和10mM MnCl ₂ 。反应在 27°C下进行1小时，然后加入10μl终止液(2.5mg/ml牛血清蛋白和0.3mol/L EDTA)终止反应，随后加入108μl 3.5mM ATP和5%三氯乙酸的混合物。使用Filtermate收集器使酸不溶性蛋白覆盖到GF/C Unifilter 板上。通过液体闪烁计数器测定放射性磷酸进入聚(Glu/Tyr)底物的渗透率。通过非线性回归分析测定抑制激酶活性百分数，数据表达为抑制达50%时所需的抑制浓度(IC ₅₀)。数据采用三次测定的平均值。使用聚(Glu/Tyr)作为底物，检测所有其他酪氨酸激酶。在含不同浓度ATP和BMS-599626的反应混合物中测定HER1和HER2的抑制动力学。
--	---

细胞实验	
细胞系	Sal2、BT474、N87、KPL-4、HCC202、HCC1954、HCC1419、AU565、ZR-75-30、MDA-MB-175、GEO、PC9、A2780和MRC5
浓度	0到10μM
处理时间	72小时
方法	细胞维持在含10%胎牛血清，100单位/ml青霉素和100μg/ml链霉素的RPMI 1640培养基上。细胞按每孔1,000个细胞接种在96孔板上，培养24小时，然后加入BMS-599626。BMS-599626在培养基中稀释，确保DMSO终浓度不超过1%。加入BMS-599626后，细胞再培养72小时，通过测量MTT染料及CellTiter96试剂盒的转化率而测定细胞活力。有些细胞系，在MTT染料代谢和细胞数之间没有关系，通过胸苷渗透检测实验测量这些细胞系的增殖。细胞接种在96孔板上，使用BMS-599626处理。在温育72小时末期，使用[³ H]胸苷(0.4μCi/每孔)对细胞进行脉冲处理，进行3小时，然后收集。使用2.5%胰蛋白酶在37°C下消化细胞10分钟，然后使用Packard Filtermate收集器和GF/C Unifilter板进行过滤收集。通过液体闪烁计数法测定放射性胸苷渗透进核酸的量。

动物实验	
动物模型	携带SAL2小鼠唾液腺肿瘤、N87人胃癌、BT474人乳腺癌、A549非小细胞肺癌和GEO人结肠癌的雌性无胸腺裸鼠
配制	BMS-599626溶于丙二醇/水(50:50)的混合溶液中
剂量	≤240mg/kg
给药方式	口服处理

➤ 参考文献:

1. Wong TW, et al. Clin Cancer Res. 2006; 12(20 Pt 1):6186-6193.
2. Haluska P, et al. Mol Cancer Ther. 2008; 7(9):2589-2598.
3. Torres MA, et al. Invest New Drugs. 2011; 29(4):554-561.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0047-10mM	AC480 (BMS-599626) (HER1 抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0047-5mg	AC480 (BMS-599626) (HER1 抑制剂)	5mg
SC0047-25mg	AC480 (BMS-599626) (HER1 抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存，至少一年有效。如果溶于非DMSO溶剂，建议分装后-80°C保存，预计6个月内有效。

注意事项:

- 本产品仅限于专业人员的科学研究用，不得用于临床诊断或治疗，不得用于食品或药品，不得存放于普通住宅内。
- 为了您的安全和健康，请穿实验服并戴一次性手套操作。

使用说明:

1. 收到产品后请立即按照说明书推荐的条件保存。使用前可以在2,000-10,000g离心数秒，以使液体或粉末充分沉降于管底后再开盖使用。
2. 对于10mM溶液，可直接稀释使用。对于固体，请根据本产品的溶解性及实验目的选择相应溶剂配制成高浓度的储备液(母液)后使用。
3. 具体的最佳工作浓度请参考本说明书中的体外、体内研究结果或其它相关文献，或者根据实验目的，以及所培养的特定细胞和组织，通过实验进行摸索和优化。
4. 不同实验动物依据体表面积的等效剂量转换表请参考如下网页：<http://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2016.12.12