

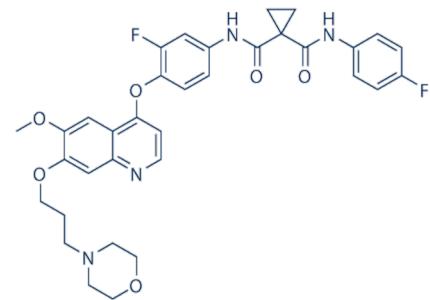
Foretinib (c-Met抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF5382-10mM	Foretinib (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5382-5mg	Foretinib (c-Met抑制剂)	5mg
SF5382-25mg	Foretinib (c-Met抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	1-N'-[3-fluoro-4-[6-methoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinolin-4-yl]oxyphenyl]-1-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide
简称	Foretinib
别名	GSK1363089, GSK 1363089, GSK-1363089
中文名	N/A
化学式	C ₃₄ H ₃₄ F ₂ N ₄ O ₆
分子量	632.65
CAS号	849217-64-7
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 127mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入0.79ml DMSO, 或每6.33mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF5382-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	Foretinib (GSK1363089)是一种ATP竞争性的HGFR和VEGFR抑制剂, 对Met和KDR作用最强, 在无细胞试验中IC50分别为0.4nM和0.9nM。对Ron、Flt-1/3/4、Kit、PDGFRα/β和Tie-2作用效果稍弱, 对FGFR1和EGFR几乎没有抑制活性。Phase 2。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase				
靶点	Met	KDR	Tie-2	VEGFR3/FLT4	RON
IC50	0.4nM	0.86nM	1.1nM	2.8nM	3nM
体外研究	XL880抑制HGF受体家族酪氨酸激酶, 对Met和Ron的IC50值分别为0.4nM和3nM。XL880也会抑制KDR、Flt-1和Flt-4, IC50值分别为0.9nM、6.8nM和2.8nM。XL880抑制B16F10、A549和HT29细胞集落生长, IC50分别为40nM、29nM和165nM。一项最近的研究表明, XL880差异性影响胃癌细胞系MKN-45和KATO-III的细胞生长。XL880抑制MKN-45细胞中MET和下游信号分子的磷酸化, 而在KATO-III细胞中靶向作用于GFGR2。				
体内研究	XL880(100mg/kg, 单一剂量, 口服强喂)很大程度上抑制B16F10肿瘤Met的磷酸化和配体(比如, HGF或VEGF)诱导的肝脏中Met和肺中Flk-1/KDR受体磷酸化, 两者都能持续24小时。XL880(30-100mg/kg, 每天一次, 口服强喂)处理导致肿瘤负荷减少。30和100mg/kg XL880处理后, 肺表面肿瘤负荷分别减少50%和58%。XL880处理负荷B16F10实体瘤的小鼠也会导致剂量依赖性肿瘤生长抑制, 30和100mg/kg分别导致64%和87%的抑制。对于这两项研究, XL880给药具有良好的耐受性, 并且没有显著的体重损失。XL880通过Met可以进一步以HGF的反常信号为作用靶点, 同时靶向作用于几个参与肿瘤血管生成的受体酪氨酸激酶。XL880给药2到4小时后, 引起人异种移植瘤中肿瘤出血坏死, 96小时(给药5天后)观察到最大肿瘤坏死, 导致完全的肿瘤消退。				
临床实验	N/A				
特征	N/A				

➤ 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	激酶抑制使用三种测定形式中的一种进行研究: [³³ P]磷酸基转移法, 荧光素酶耦合的化学发光法, 或AlphaScreen酪氨酸激酶技术。IC50s使用XLFit通过非线性回归分析计算。33P-磷酸基转移激酶实验反应在384孔白色, 透明底, 高结合力微量滴定板(Greiner, Monroe, NC)中进行。板用50μl体积的涂层缓冲液中的2μg/well蛋白质或多肽底物涂覆, 涂层缓冲液包含40μg/ml底物(poly(Glu, Tyr) 4:1, 22.5mM

	Na ₂ CO ₃ , 27.5mM NaHCO ₃ , 50mM NaCl 和3mM NaN ₃ 。涂层的板用50μl实验缓冲液洗涤一次, 然后在室温下(RT)过夜培养。测试化合物和酶与33P-γ-ATP (3.3μCi/nmol)结合, 总体积为20μl。反应混合物在室温下培养2小时, 然后通过抽吸终止。随后微量滴定板用0.05% Tween-PBS缓冲液(PBST)清洗6次。加入闪烁液(50μl/well), 整合的33P使用MicroBeta闪烁计数器通过液体闪烁光谱法测量。荧光素酶耦合的化学发光反应在384孔白色, 含培养基的微量滴定板(Greiner)中进行。第一步, 酶和化合物结合, 并培养60分钟; 加入终体积为20μl的ATP与多肽底物(poly(Glu, Tyr) 4:1)起始反应, 在室温下培养2-4小时。接下来进行激酶反应, 加入20μl等分激酶Glo (Promega, Madison, WI), 荧光信号使用Victor酶标仪测量。总ATP消耗限制在50%。AlphaScreen™酪氨酸激酶测定使用链霉亲和素涂覆的供体珠和PY100抗磷酸酪氨酸抗体涂覆的受体珠进行。生物素化的聚(Glu, Tyr) 4:1用作底物。通过加入供体/受体珠, 随后形成供体/受体珠复合物产生荧光测量底物磷酸化。激酶与测试化合物结合, 并预培养60分钟, 随后加入总体积为20μl的ATP和生物素化的聚(Glu, Tyr)在384孔白色, 含培养基的微量滴定板(Greiner)中。反应混合物在室温下培养1小时。然后加入包含75mM Hepes, pH 7.4, 300mM NaCl, 120mM EDTA, 0.3% BSA和0.03% Tween-20的10μl 15-30μg/ml AlphaScreen 珠悬浮液淬灭反应。室温下培养2-16小时后, 板使用AlphaQuest阅读器读取数据。
--	--

细胞实验	
细胞系	B16F10, A549和HT29细胞
浓度	40nM
处理时间	12到14天
方法	B16F10, A549和HT29细胞(1.2×10 ³ /孔)与软琼脂混合, 并接种于包含超过琼脂层的10% FBS和EXEL-2880的96孔板。对于含氧量正常的条件, 板在21%氧气, 5% CO ₂ 和74%氮气中培养(37°C)12到14天, 而低氧条件下的培养(37°C)在1%氧气, 5% CO ₂ 和94%氮气的低氧培养室中进行。每个条件下的集落数量在加入50% Alamar Blue, 进行荧光检测后评估。

动物实验	
动物模型	B16F10肿瘤细胞(2×10 ⁵)通过胃部静脉注射植入5到8周大的无胸腺裸鼠(NCr或BALB/c)
配制	0.9%生理盐水
剂量	100mg/kg
给药方式	口服强饲

参考文献:

1. Qian F, et al. Cancer Res, 2009, 69(20), 8009-8016.
2. Eder JP, et al. Clin Cancer Res, 2010, 16(13), 3507-3516.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF5382-10mM	Foretinib (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5382-5mg	Foretinib (c-Met抑制剂)	5mg
SF5382-25mg	Foretinib (c-Met抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存, 至少一年有效。5mg和25mg包装也可以室温保存, 至少6个月有效。如果溶于非DMSO溶剂, 建议分装后-80°C保存, 预计6个月有效。

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淀至管底后再开盖使用。
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、体内研究结果或其他相关文献, 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 2017.11.01