

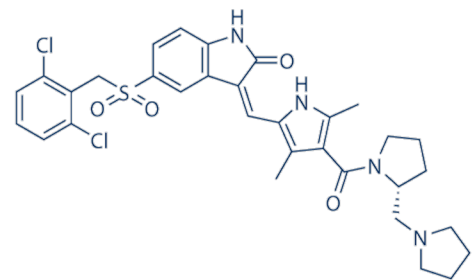
## PHA-665752 (c-Met抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF5391-10mM	PHA-665752 (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5391-5mg	PHA-665752 (c-Met抑制剂)	5mg
SF5391-25mg	PHA-665752 (c-Met抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	(3Z)-5-[(2,6-dichlorophenyl)methylsulfonyl]-3-[[3,5-dimethyl-4-[(2R)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine-1-carbonyl]-1H-pyrrol-2-yl]methylidene]-1H-indol-2-one
简称	PHA-665752
别名	PHA 665752, PHA665752, TCMDC-125885, UNII-0VXU5T5R3J
中文名	N/A
化学式	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
分子量	641.61
CAS号	477575-56-7
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 128mg/ml Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入0.78ml DMSO, 或每6.42mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF5391-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	PHA-665752是一种有效的, 选择性的, ATP竞争性c-Met抑制剂, 在无细胞试验中IC50为9nM, 对c-Met的选择性比对RTKs和STKs高50倍以上。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase				
靶点	c-Met	RON	Flk1	c-Abl	FGFR1
IC50	9nM	68nM	200nM	1.4μM	3μM
体外研究	PHA-665752显著抑制c-Met激酶活性, Ki为4nM, IC50为9nM, 且与多种酪氨酸和丝-苏氨酸激酶相比, 作用于c-Met选择性高50多倍。PHA-665752有效抑制HGF刺激的c-Met自磷酸化, IC50为25-50nM。PHA-665752也显著抑制HGF-和c-Met-依赖的功能, 如细胞运动和细胞增殖, IC50分别为40-50nM和18-42nM。此外, PHA-665752作用于多种肿瘤细胞系, 有效抑制HGF-刺激的或组成型的c-Met下游调节器如Gab-1、ERK、Akt、STAT3、PLC-γ和FAK的磷酸化。PHA-665752作用于TPR-MET-转化的BaF3细胞, 抑制细胞生长, 这种作用存在剂量依赖性, 0.2μM PHA-665752也抑制组成型细胞活力和迁移, 抑制率达92.5%。0.2μM PHA665752抑制c-Met, 也诱导33.1%细胞凋亡, 且使G1期细胞从42.4%提高到77.0%。				
体内研究	与体内抑制c-Met磷酸化和信号转导一致, PHA-665752处理S114移植瘤, 抑制肿瘤生长, 这种作用存在剂量依赖性, 每天按7.5、15和30mg/kg剂量处理, 肿瘤生长抑制分别为20%、39%和68%。PHA665752处理鼠移植瘤模型, 显著降低肿瘤生长, 分别使NCI-H69、NCI-H441和A549肿瘤生长降低99%、75%和59%。PHA665752也显著抑制血管新生, 抑制85%以上, 降低内皮生长因子产量, 提高血管生成抑制剂血小板-1的产量。				
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	使用GST融合蛋白的c-Met激酶域进行c-Met实验。在ATP和二价阳离子(MgCl <sub>2</sub> 或MnCl <sub>2</sub> 10-20mM)存在时, 根据激酶底物和聚-glu-tyr的磷酸化, 测定PHA-665752抑制c-Met的IC50值。测定作用于c-Met的线性范围(即速率维持初始速率的时间周期), 然后在这个范围内测定动力学和IC50值。

细胞实验	
细胞系	S114, GTL-16, NCI-H441, BxPC-3
浓度	溶于DMSO, 终浓度为~10 $\mu$ M
处理时间	18或72小时
方法	增殖实验中, 细胞生长在含0.1% FBS的培养基中48小时, 然后使用不同浓度PHA-665752处理细胞。18小时后, 细胞和BrdUrd温育1小时, 混合, 使用抗BrdUrd过氧化物酶抗体染色, 然后实验板在630nm处读数。凋亡实验中, 细胞生长在含2% FBS的培养基中, 在有或无HGF(50ng/ml)存在时, 使用不同浓度PHA-665752处理细胞72小时。72小时后, 加入含溴化乙锭和吖啶橙的混合物, 通过荧光显微镜计算凋亡细胞(明亮的橙色细胞或细胞碎片)。

动物实验	
动物模型	携带S114或GTL-16移植瘤的雌性无胸腺nu/nu小鼠
配制	在L-乳酸(pH为4.8)和10%的聚乙二醇中配制
剂量	~30mg/kg/day
给药方式	静脉注射

➤ **参考文献:**

- 1.Christensen JG, et al. Cancer Res, 2003, 63(21), 7345-7355.
- 2.Ma PC, et al. Clin Cancer Res, 2005, 11(6), 2312-2319.
- 3.Puri N, et al. Cancer Res, 2007, 67(8), 3529-3534.

**包装清单:**

产品编号	产品名称	包装
SF5391-10mM	PHA-665752 (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5391-5mg	PHA-665752 (c-Met抑制剂)	5mg
SF5391-25mg	PHA-665752 (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