

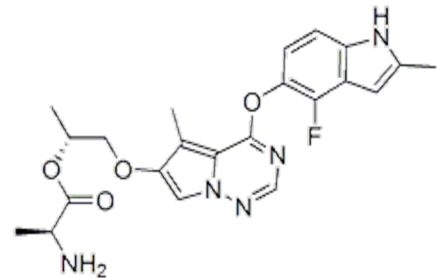
## Brivanib alaninate (VEGFR抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF5436-10mM	Brivanib alaninate (VEGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5436-5mg	Brivanib alaninate (VEGFR抑制剂)	5mg
SF5436-25mg	Brivanib alaninate (VEGFR抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	[(2R)-1-[4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl]oxypropan-2-yl](2S)-2-aminopropanoate
简称	Brivanib alaninate
别名	BMS-582664, BMS 582664, Brivanib (alaninate), BMS582664
中文名	丙氨酸酯
化学式	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
分子量	441.46
CAS号	649735-63-7
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 88mg/ml; Ethanol 88mg/ml
溶液配制	5mg加入1.13ml DMSO, 或每4.41mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF5436-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Brivanib Alaninate (BMS-582664)是BMS-540215的前体药物, 是一种ATP竞争性的VEGFR2抑制剂, IC50为25nM。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase; Angiogenesis				
靶点	VEGFR2	Flk1	FGFR1	VEGFR1	—
IC50	25nM	89nM	148nM	380nM	—
体外研究	BMS-582664抑制VEGF和FGF刺激的HUVECs增殖, IC50分别为40nM和276nM。BMS-582664(2μM)作用于VEGF和bFGF刺激的SK-HEP1细胞和HepG-2细胞, 显著抑制VEGFR-2、FGFR-1、ERK1/2和Akt的磷酸化, 而BMS-582664单独作用于未经刺激的细胞, 则对ERK1/2、Akt、VEGFR-2和FGFR-1的磷酸化水平没有影响。BMS-582664抑制CYP2C19、CYP3A4(BFC)和CYP3A4 (BzRes), IC50分别为2.4μM、0.51μM和1.6μM。BMS-582664具有高的固态稳定性(在放置干燥剂的12周期间50°C下仅有0.3%降解), 在pH为6.5时也具有可观的液态稳定性。				
体内研究	BMS-582664(50mg/kg)处理小鼠, AUC为136μM×hr, Cmax为41μM。BMS-582664(60mg/kg, 口服)处理小鼠, 迅速被吸收, Tmax为1小时, 半衰期(t1/2)为2.7小时, 平均滞留时间(MRT)为3.6小时。BMS-582664(25mg/kg)处理大鼠, AUC为13.4μM×hr, Cmax为6.4μM。BMS-582664处理携带H3396移植瘤的无胸腺小鼠, 抑制肿瘤生长, 按60mg/kg和90mg/kg剂量处理, 肿瘤生长抑制率分别为85%和97%, 这种作用存在剂量依赖性。BMS-582664按50mg/kg和100mg/kg剂量处理携带病患衍生的移植瘤06-0606的小鼠, 抑制肿瘤生长速度分别为55%和13%。BMS-582664(60mg/kg, 口服)作用于携带病患衍生的移植瘤06-0606的小鼠, 显著降低肿瘤重量、促进细胞凋亡、降低微血管密度、抑制细胞增殖并下调细胞周期调控。BMS-582664处理携带L2987非小细胞肺癌移植瘤的无胸腺小鼠, 抑制肿瘤生长, 按80mg/kg和107mg/kg剂量处理, 肿瘤生长抑制率分别为85%和97%, 这种作用存在剂量依赖性。BMS-582664(100mg/kg)作用于两种携带移植瘤的小鼠模型, L2987和HCT116, 抑制血管内皮细胞的新增长。				
临床实验	N/A				
特征	BMS-540215的丙氨酸前体药物。				

#### ➤ 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	VEGFR-2、Flk-1和FGFR-1激酶实验中，BMS-582664溶于DMSO，使用水/10% DMSO稀释到最终DMSO浓度为2%。激酶反应包含如下：8ng含GST标签的酶，75μg/ml底物，1μM ATP和0.04μCi [ $\gamma$ - <sup>33</sup> P]ATP，总反应体积为50μl(激酶 buffer: 20mM Tris, pH 7.0, 25μg/ml BSA, 1.5mM MnCl <sub>2</sub> , 0.5mM二硫苏糖醇)。反应在27°C下开始进行60分钟，加入预冷的三氯乙酸(TCA)终止反应，终浓度为15%。通过非线性回归分析测定激酶抑制百分数，数据表示为IC <sub>50</sub> 。
----	--

细胞实验	
细胞系	HUVECs细胞系
浓度	276nM
处理时间	72小时
方法	细胞按每孔 $2 \times 10^3$ 个的密度生长在IV型胶原包被的96孔板中，孔中含100μl最低生长培养基和1.0%热灭活的胎牛血清，细胞生长在37°C/5% CO <sub>2</sub> 的环境下。24小时后，血清调整到10%，每孔加入不同稀释浓度的BMS-582664。48小时后，在20μl最低生长培养基 中加入0.5μCi [ <sup>3</sup> H]胸苷，反应24小时。实验板在中冲洗一次。除去PBS后，胰蛋白酶加入到细胞中，随后使用自动收集器收集到玻璃纤维过滤器上。使用β-计数器测量氚的渗透率，绘制剂量反应曲线测定IC <sub>50</sub> 值。

动物实验	
动物模型	携带H3396移植瘤的无胸腺小鼠
配制	PEG 400: 水(7:3)
剂量	90mg/kg
给药方式	口服

➤ 参考文献:

1. Bhide RS, et al. J Med Chem, 2006, 49(7), 2143-2146.
2. Huynh H, et al. Clin Cancer Res, 2008, 14(19), 6146-6153.
3. Cai ZW, et al. J Med Chem, 2008, 51(6), 1976-1980.
4. Ayers M, et al. Cancer Res, 2007, 67(14), 6899-6906.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF5436-10mM	Brivanib alaninate (VEGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5436-5mg	Brivanib alaninate (VEGFR抑制剂)	5mg
SF5436-25mg	Brivanib alaninate (VEGFR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:

- 本产品对人体有毒，操作时请特别小心，并注意有效防护以避免直接接触人体或吸入体内。
- 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