

产品名称: [4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基]氨基]-5-甲基吡咯[2,1-F][1,2,4]三嗪-6-基]-氨基甲酸-(3S)-3-吗啉甲酯
产品别名: AC480 (BMS-599626); BMS-599626

生物活性:						
Description	AC480 (BMS-599626)是一种选择性的, 高效效的 HER1 和 HER2 抑制剂, IC50 分别为 20 nM 和 30 nM。 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。特性: 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。					
IC ₅₀ & Target	HER4 [1]	HER2 [1]	HER4 [1]			
	20 nM	30 nM	190 nM			
In Vitro	BMS-599626 选择性抑制重组 HER1 和 HER2 激酶的酶活性, IC50 分别为 20 nM 和 30 nM。 此外, BMS-599626 也抑制相关受体 HER4, 但是抑制效果低点(IC50 为 190 nM)。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 2 nM 和 5 nM。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 0.24 μM, 0.31 μM, 0.45 μM, 0.38 μM, 0.94 μM, 0.34 μM, 0.75 μM, 0.63 μM, 0.51 μM, 0.84 μM, 0.90 μM 和 0.34 μM。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。[1] 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。[3]					
In Vivo	在体内, BMS-599626 按 60 mg/kg 到 240 mg/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 180 mg/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。[1]					
Solvent&Solubility	In Vitro: DMSO :113 mg/mL (212.99 mM) Ethanol: 20 mg/mL (37.70 mM) Water: Insoluble					
	Preparing Stock Solutions	Solvent	Mass	1 mg	5 mg	10 mg
		Concentration				
		1 mM	1.8848 mL	9.4242 mL	18.8484 mL	
		5 mM	0.3770 mL	1.8848 mL	3.7697 mL	
		10 mM	0.1885 mL	0.9424 mL	1.8848 mL	
	50 mM	0.0377 mL	0.1885 mL	0.3770 mL		
	*请根据产品在不同溶剂中的溶解度选择合适的溶剂配制储备液 一旦配成溶液, 请分装保存, 避免反复冻融造成的产品失效。 储备液的保存方式和期限 -80°C, 6 months; -20°C, 1 month。 -80°C 储存时, 请在 6 个月内使用, -20°C 储存时, 请在 1 个月内使用。					
	References	[1] Wong TW, et al. Clin Cancer Res, 2006, 12(20 Pt 1), 6186-6193. [2] Torres MA, et al. Invest New Drugs, 2011, 29(4), 554-561. [3] Haluska P, et al. Mol Cancer Ther, 2008, 7(9), 2589-2598.				
	实验参考:					
	细胞实验: [1] Cell lines: Sal2, BT474, N87, KPL-4, HCC202, HCC1954, HCC1419, AU565, ZR-75-30, MDA-MB-175, GEO, PC9, A2780 和 MRC5					

Cell Assay	Concentrations: 0 到 10 μM Incubation Time: 72 小时 Method: 细胞维持在含 10%胎牛血清, 100 单位/mL 青霉素, 和 100 $\mu\text{g/mL}$ 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$[^3\text{H}]$胸苷(0.4 $\mu\text{Ci/每孔}$) 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。
Animal Administration	动物实验: [1] Animal Models: 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 Formulation: BMS-599626 溶于丙二醇/水(50:50)的混合溶液中 Dosages: ≤ 240 mg/kg Administration: 口服处理
Kinase Assay	蛋白激酶实验 1: [1] 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, 然后通过在谷胱甘肽-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, 使用内部氨基酸密码子 (M687) 起始翻译, 表达作为无标记的蛋白。使用在含 0.1 mol/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 0.3 mol/L NaCl 的 buffer 洗脱重组蛋白。为了进行 HER 激酶检测, 反应体积为 50 μL, 含 10 ng 谷胱甘肽-S-转移酶融合蛋白或 150 ng 部分纯化的 HER2。混合物也含 1.5 μM 聚(Glu/Tyr) (4:1), 1 μM ATP, 0.15 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$, 50 mM Tris-HCl (pH 7.7), 2 mM DTT, 0.1 mg/mL 牛血清蛋白, 和 10 mM MnCl_2。反应在 27°C 下进行 1 小时, 然后加入 10 μL 终止液 (2.5 mg/mL 牛血清蛋白和 0.3 mol/L EDTA)终止反应, 随后加入 108-μL 3.5 mM 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(IC50)。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。
References	[1] Wong TW, et al. Clin Cancer Res, 2006, 12(20 Pt 1), 6186-6193. [2] Torres MA, et al. Invest New Drugs, 2011, 29(4), 554-561. [3] Haluska P, et al. Mol Cancer Ther, 2008, 7(9), 2589-2598.