

Catalog Number: CM04766

产品信息

Catalog Number:
CM04766

CAS号:
468740-43-4

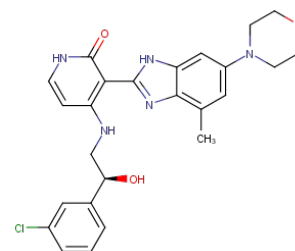
分子式:
C₂₅H₂₆ClN₅O₃

主要靶点:
Apoptosis|IGF-1R|Src|FAK|MEK

主要通路:
蛋白酪氨酸激酶|血管生成|蛋白酪氨酸激酶|凋亡|血管生成|细胞骨架|蛋白酪氨酸激酶|MAPK 信号通路

分子量:
479.96

溶解度:
H₂O:< 1 mg/mL (insoluble or slightly soluble);DMSO:89 mg/mL (185.4 mM);Ethanol:< 1 mg/mL (insoluble or slightly soluble)



靶点活性

Insulin receptor:73 nM|IGF-1R:100 nM

体外活性

BMS-536924能够以IC₅₀值分别为150 nM和341 nM抑制FAK和Lck。此外, BMS-536924抑制细胞增殖并干扰Akt和MAPK的磷酸化。[1]在MCF10A细胞中, BMS-536924抑制由IGF-I激发的IGF-1R信号传导, 并阻断CD8-IGF-1R-MCF10A的IGF-1R固有活性。用1 μM BMS-536924预处理MCF10A细胞, 能完全阻断IGF-I对IGF-1R磷酸化的激活。IGF-I激发会增加ERK1/2、GSK3 β 和Akt的磷酸化, BMS-536924抑制这种配体诱导的磷酸化。在CD8-IGF-1R-MCF10A细胞中, BMS-536924处理导致磷酸化的剂量依赖性抑制, 0.01 μM和0.1 μM下为部分抑制, 1 μM浓度时实现完全受体抑制。在孵育后最早10分钟可观察到IGF-1R磷酸化的最大抑制。BMS-536924保持抑制IGF-1R磷酸化的能力长达48小时。BMS-536924添加后, 从1小时开始时间依赖性地抑制Akt磷酸化, 并在48小时完全阻断Akt激活。[2] BMS-536924在包括TC32、HT1080/S、SK-LMS-1、H513和CTR细胞系在内的一系列癌细胞系中显示出抗增殖活性。IGF-I/胰岛素刺激导致pIGF-1R/pIR激活, 在Rh41和Rh36细胞系中, 这种激活被BMS-536924以相似的效力抑制。在用BMS-536924处理的Rh41细胞中, 程序性细胞死亡4 (PDCD4)、聚(ADP-核糖)聚合酶 (PARP) 的切割和caspase-3的表达上调。[3]

体内活性

经口给药BMS-536924以100-300 mpk剂量强烈抑制IGF-1R Sal肿瘤模型。在非转基因Colo205人结肠癌模型中亦观察到疗效。通过每日一次 (100-300 mpk) 或每日两次 (50, 100 mpk) 给药方式, 展现了对该肿瘤模型的抗肿瘤活性。口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 显示, 100 mpk (b.i.d.) 的剂量在葡萄糖挑战后显著升高葡萄糖水平。通过在聚乙二醇400和水 (80:20 v/v) 中口服给予, 测定了BMS-536924在小鼠、大鼠、狗和猴中的药代动力学参数, 所有种类中均显示出良好的生物利用度。在啮齿动物中, 随着p.o.剂量的增加观察到显著的非线性药代动力学。[1] BMS-536924在两周治疗后 (100 mg/kg), 将CD8-IGF-1R-MCF10A细胞的瘤体异种移植体体积减小到76%。[2] 70 mg/kg BMS-536924的经口给药显著抑制接种于裸鼠中的TGBC-1TKB细胞的肿瘤生长。BMS-536924上调异种移植瘤中的凋亡。治疗对小鼠的体重或死亡时的葡萄糖水平没有不良影响, 表明毒性可容忍。[4]

细胞实验

Cell proliferation is evaluated by [3H]thymidine incorporation after exposure to BMS-536924 for 72 hours. Cells are plated at an optimized density in 96-well plates, incubated overnight at 37 °C, and then exposed to a serial dilution of the drug. After a 72-hours incubation, cells are pulsed with 4 μCi/mL [3H]thymidine for 3 hours, trypsinized, harvested onto UniFilter-96 GF/B plates; scintillation is measured on a TopCount NXT. Results are expressed as an IC₅₀. The mean IC₅₀ and SD from multiple tests for each cell line are calculated. (Only for Reference)

储存

Powder: -20°C for 3 years | In solvent: -80°C for 1 year | Shipping with blue ice.