

Catalog Number: CM05041

产品信息

Catalog Number:
CM05041

CAS号:
1313363-54-0

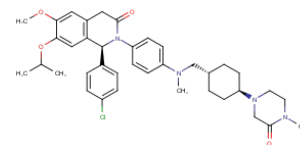
分子式:
 $C_{38}H_{47}ClN_4O_4$

主要靶点:
E1/E2/E3 Enzyme|Mdm2

主要通路:
泛素化|凋亡

分子量:
659.26

溶解度:
DMSO:48 mg/mL (72.81 mM); H₂O: Insoluble



靶点活性

MDM2: 1.7 nM

体外活性

NVP-CGM097 与人类 MDM2 (IC₅₀: 1.7 nM) 结合, 并显示出对 MDM4 (IC₅₀: 2000 nM) 的高选择性。NVP-CGM097 的效力约为 Nutlin-3a (IC₅₀: 8 nM) 的四倍。NVP-CGM097 显著抑制表达野生型 p53 的细胞增殖, 而对 p53 空缺细胞影响较小, 两者之间的差异为 35-58 倍。NVP-CGM097 能够显著地将野生型 p53 重新分布到细胞核中, 其 IC₅₀ 为 0.224 μM。此外, NVP-CGM097 对于 HCT116 (p53WT/WT, IC₅₀: 454±136 nM) 也表现出了抑制作用。

体内活性

在肿瘤携带的大鼠中, 随着 NVP-CGM097 水平的同时增加, 发现 p21 mRNA 水平在 30 mg/kg 的剂量下上升。PD 反应呈双相性并持续至 24 小时。同样, 评估肿瘤样本中的其他 p53 靶基因 (如 MDM2 和 PUMA mRNA 水平) 也显示出类似行为。每日用 NVP-CGM097 治疗能剂量依赖性且显著抑制大鼠的 SJSA-1 肿瘤生长。在 20 mg/kg 的剂量下促成稳定疾病, 与此相关的血浆 AUC₀₋₂₄ 为 163 μM·h。经静脉给药后, NVP-CGM097 的总血液清除率 (CL) 对于小鼠为 5 mL/min/kg, 大鼠为 7 mL/min/kg, 狗为 3 mL/min/kg, 猴子为 4 mL/min/kg。表观终末半衰期 (t_{1/2}) 在啮齿动物和猴子中较长 (6-12 小时), 但在狗中相对更长 (20 小时)。经口给药后, NVP-CGM097 吸收良好, 所有测试物种的 T_{max} 在 1 至 4.5 小时之间。

动物实验

Female athymic rats bearing subcutaneous xenotransplants of SJSA-1 tumors (n=5-12) are treated at 5, 10, 20, or 30 mg/kg or three times a week on Monday, Wednesday, and Friday (3qw M, W, F) at 30 or 70 mg/kg p.o for 14 days. Plasma AUCs are determined at the end of the study. Positive numbers indicate the percentage of tumor growth inhibition (T/C); negative numbers indicate the percentage of tumor regression.

细胞实验

Two pairs of cell lines are used to assess NVP-CGM097 p53-dependent antiproliferative effects: (1) an isogenic pair of HCT116 cell lines either expressing wild-type p53 or knocked-out for the p53 gene and (2) a nonisogenic pair of osteosarcoma cell lines either endogenously expressing wild-type p53 and amplified for MDM2 (SJSA-1 cells) or null for p53 (SAOS-2 cells).

储存

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