

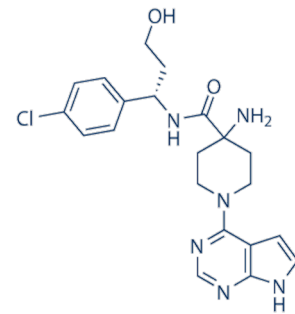
## AZD5363 (Akt抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF2820-10mM	AZD5363 (Akt抑制剂)	10mM×0.2ml
SF2820-5mg	AZD5363 (Akt抑制剂)	5mg
SF2820-25mg	AZD5363 (Akt抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	4-Piperidinecarboxamide, 4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-
简称	AZD5363
别名	AZD-5363, AZD 5363, 1143532-39-1, UNII-WFR23M21IE, Cc-638, ChEMBL2325741
中文名	N/A
化学式	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
分子量	428.92
CAS号	1143532-39-1
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 86mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.17ml DMSO, 或每4.29mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF2820-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	AZD5363有效抑制Akt(Akt1/Akt2/3)的所有亚型, 在无细胞试验中IC <sub>50</sub> 为3nM/8nM/8nM, 对P70S6K/PKA也具有相似的抑制效果, 而对ROCK1/2抑制活性较低。Phase 2。				
信号通路	PI3K/Akt/mTOR; Cytoskeletal Signaling				
靶点	Akt1	Akt2	Akt3	ROCK2	—
IC <sub>50</sub>	3nM	8nM	8nM	56nM	—
体外研究	AZD5363是有效的Akt抑制剂, 抑制Akt1、Akt2和Akt3时, IC <sub>50</sub> 分别为3nM、8nM和8nM。PIK3CA突变的激活, 肿瘤抑制基因PTEN的丢失或失活, 或HER2的扩增, 都与AZD5363有着显著的关系。此外, 还可以看出细胞系的RAS突变状态与抗AZD5363之间的相关性。AZD5363在细胞中抑制AKT底物的磷酸化, 效价约为0.3~0.8μM。AZD5363抑制182种实体和血液肿瘤细胞系中的41种细胞增殖, 效价为<3μM。				
体内研究	AZD5363按100、300mg/kg剂量口服给药裸鼠, 降低BT474c移植瘤中PRAS40、GSK3β和S6的磷酸化, 这种作用具有剂量和时间依赖性, 也可逆性地增加血糖浓度, 且降低U87-MG移植瘤中2[18F]氟-2-脱氧-d-葡萄糖(18F-FDG)的摄取, 这种作用存在剂量依赖性。AZD5363按130、200和300mg/kg剂量慢性口服给药从各种肿瘤类型衍生的移植瘤, 包括抗Trastuzumab的HER2+乳腺癌模型, 抑制移植瘤的生长, 这种作用存在剂量依赖性。AZD5363在乳腺癌移植瘤中也显著增强Docetaxel、Lapatinib和Trastuzumab的抗肿瘤活性。				
临床实验	N/A				
特征	AZD5363具有良好的临床前期耐受性和AKT抑制剂的药效学特性, 且不同于其他AKT抑制剂具有卓越的特性, 已经进入临床开发阶段。				

#### ➤ 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	通过Caliper Off-Chip Incubation迁移率变动分析测评AZD5363和其他化合物抑制AKT1、AKT2和AKT3活性的能力。活跃的重组AKT1、AKT2或AKT3与5-FAM标记的定制合成的肽底物, 及浓度不断增加的抑制剂温育。最终反应包含1到3nM AKT1、AKT2或AKT3酶; 1.5mM肽底物; AKT亚型的ATP为K <sub>m</sub> ; 10mM MgCl <sub>2</sub> , 4mM DTT, 100mM HEPES及0.015% Brij-35。反应在室温下温育1小时, 然后加入含

	100mM HEPES, 0.015% Brij-35溶液, 0.1%涂层试剂, 40mM EDTA和5% DMSO的buffer终止反应。使用Caliper LC3000分析实验板, 进行肽底物的分离, 对磷酸化的产物进行电泳和激光诱导荧光的检测和量化。
--	--

细胞实验	
细胞系	182种实体和血液肿瘤细胞系
浓度	0.003 $\mu$ M-30 $\mu$ M
处理时间	72小时
方法	通过MTS和Sytox Green2种方法测定细胞增殖实验。细胞接种在96孔板中, 在37°C下,含5% CO <sub>2</sub> 的环境中温育过夜。使用浓度为30到0.003 $\mu$ M的AZD5363处理细胞72小时。对于MTS端点, 通过CellTiter AQueous非放射性细胞增殖检测试剂测量细胞增殖。对于Sytox Green端点, 在TBS-EDTA buffer中稀释的Sytox Green核酸染料加到细胞中(终浓度为0.13 $\mu$ M), 使用Acumen Explorer测定死亡细胞数。通过加入Saponin(终浓度0.03%, 在TBS-EDTA buffer中稀释)使细胞具有渗透性, 温育过夜, 并测量总细胞数。MTS 和Sytox Green端点都是给药前测量, 使用吸光度读数(MTS)或活细胞计数测定将实验组细胞的生长降低到未处理组细胞的一半所需要的浓度值。

动物实验	
动物模型	携带BT474c、U87MG、KPL-4、HCC-1187移植瘤的雌性裸鼠和雄性SCID小鼠
配制	溶于10% DMSO 25% w/v Kleptose HPB
剂量	130mg/Kg-300mg/Kg
给药方式	口服处理

➤ 参考文献:

1.Davies BR, et al. Mol Cancer Ther, 2012, 11(4), 873-887.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF2820-10mM	AZD5363 (Akt抑制剂)	10mM×0.2ml
SF2820-5mg	AZD5363 (Akt抑制剂)	5mg
SF2820-25mg	AZD5363 (Akt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:

- 本产品对人体有害, 操作时请小心, 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的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