

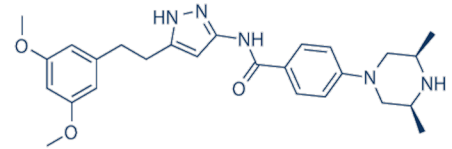
AZD4547 (FGFR抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF5440-10mM	AZD4547 (FGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5440-5mg	AZD4547 (FGFR抑制剂)	5mg
SF5440-25mg	AZD4547 (FGFR抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	N-[5-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl]-4-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]benzamide
简称	AZD4547
别名	AZD-4547, AZD 4547, UNII-2167OG1EKJ, CHEBI:63453
中文名	N/A
化学式	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₃
分子量	463.57
CAS号	1035270-39-3
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 92mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.08ml DMSO, 或每4.64mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF5440-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	AZD4547是一种新型选择性的FGFR抑制剂, 靶向作用于FGFR1/2/3, 在无细胞试验中IC ₅₀ 为0.2nM/2.5nM/1.8nM, 对FGFR4、VEGFR2(KDR)具有微弱的作用活性, 对IGFR、CDK2和p38几乎没有作用活性。Phase 2/3。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase				
靶点	FGFR1	FGFR3	FGFR2	KDR	FGFR4
IC ₅₀	0.2nM	1.8nM	2.5nM	24nM	165nM
体外研究	与FGFR1-3相比, AZD4547作用于FGFR4, 活性微弱, IC ₅₀ 为165nM。AZD4547只抑制重组VEGFR2(KDR)激酶活性, IC ₅₀ 为24nM, 在体外选择性作用于一组多种代表性的人类激酶。0.1μM AZD4547作用于一系列重组激酶, 包括ALK、CHK1、EGFR、MAPK1、MEK1、p70S6K、PDGFR、PKB、Src、Tie2和PI3K, 没有作用活性。相应地, 在细胞磷酸化实验中, 可观察到AZD4547作用于FGFR1-3的选择性比作用于FGFR4、IGFR和KDR高。AZD4547在体外, 只有作用于表达去调控FGFRs, 如KG1a、Sum52-PE和KMS11的肿瘤细胞, 具有有效抗增殖活性, IC ₅₀ 为18-281nM, 而对MCF7及100种以上其他肿瘤细胞无活性。AZD4547处理人类肿瘤细胞, 有效抑制FGFR和MAPK磷酸化, 这种作用存在剂量依赖性。AZD4547也有效抑制FRS2和PLC _γ 磷酸化, 及下游FGFR信号。另外, AZD4547作用于乳腺细胞系, MCF7和Sum52-PE而不是KG1a和KMS11细胞, 影响AKT磷酸化。AZD4547处理Sum52-PE和KMS11细胞, 显著诱导凋亡, 作用于KG1a细胞, 显著提高细胞周期在G1期停滞而不是凋亡, 而作用于MCF7细胞, 对细胞周期分布和凋亡都没有作用效果。				
体内研究	AZD4547按3mg/kg剂量口服处理携带KMS11肿瘤的小鼠, 每天两次, 与空白对照组相比, 显著抑制53%肿瘤生长, AZD4547按12.5mg/kg剂量每天处理一次, 或按6.25mg/kg剂量每天处理两次, 则完全抑制肿瘤, 这与p-FGFR3的药效学调节剂量正相关, 且降低KMS11肿瘤细胞增殖。而且, AZD4547按12.5mg/kg剂量口服处理给药FGFR1融合KG1a移植瘤模型, 每天一次, 抑制65%肿瘤生长。在有效剂量水平, AZD4547不表现出抗血管生成的效果。AZD4547对血压没有显著作用效果, 因此在体内缺乏抗-KDR活性。相应地, AZD4547按6.25mg/kg剂量口服处理对Cediranib敏感的移植瘤模型, 包括Calu-6、HCT-15和LoVo, 每天两次, 没有作用活性。				
临床实验	N/A				
特征	AZD4547高选择性作用于FGFR1-3, 比作用于FGFR4选择性高。AZD4547有效作用于野生型和突变型FGFR酪氨酸激酶活性。				

➤ 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	使用浓度等于或低于相对Km的ATP，测定AZD4547抑制FGFR1-3的人类重组激酶活性的效果。

细胞实验	
细胞系	KG1a, Sum52-PE, KMS11和MCF7
浓度	溶于DMSO，终浓度为~1μM
处理时间	72小时
方法	使用多种浓度AZD4547处理细胞72小时。通过MTS增殖实验获得抗增殖的IC50值。荧光激活细胞分选(FACS)中，细胞与70%乙醇混合，然后与碘化丙啶/RNase A标记溶液温育。使用FACSCalibur仪器和CellQuest分析软件测定细胞周期谱。为了分析凋亡，轻轻收集细胞和培养基，离心，然后冲洗细胞颗粒。细胞进行Annexin膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(FITC)染色和碘化丙啶吸收。使用FACSCalibur仪器测定膜联蛋白V染色阳性细胞比例，使用CellQuest分析软件进行象限分类。

动物实验	
动物模型	皮下注射LoVo、HCT-15、Calu-6、KMS11或KG1a的雌性Swiss衍生裸鼠和SCID小鼠
配制	在去离子水的1% (v/v) Tween-80溶液中配制
剂量	1.5-50mg/kg
给药方式	口服饲喂，每天一次或两次

➤ **参考文献:**

1.Gavine PR, et al. Cancer Res, 2012, 72(8), 2045-2056.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF5440-10mM	AZD4547 (FGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5440-5mg	AZD4547 (FGFR抑制剂)	5mg
SF5440-25mg	AZD4547 (FGFR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