

# ABL-001变构BCR-ABL抑制剂CAS号1492952-76-7柯莱生物原料药API

产品名称	ABL-001变构BCR-ABL抑制剂CAS号1492952-76-7柯莱生物原料药API
公司名称	杭州柯莱生物医药科技有限公司
价格	.00/件
规格参数	CAS号:1492952-76-7 分子式:C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 英文名:000
公司地址	浙江省杭州市上城区海运国际大厦1号楼1903室-12（自主申报）（注册地址）
联系电话	17357819709

## 产品详情

中文名称ABL-001中文同义词变构BCR-ABL抑制剂(ASCIMINIB);(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟基吡咯-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酸酰胺;化合物ASCIMINIB;N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羟基-1-吡咯烷基]-5-(1H-吡唑-3-基)-3-吡啶甲酰胺;阿西米尼;ASCIMINIB游离态;ABL-001高含量原粉品质保障;ABL-001;AB-001;ABL001;ASCIMINIB;

体外研究ABL001是一种有效的、选择性的BCR-ABL抑制剂，对多数突变型都具有活性，如T315I。ABL001与ABL1的调节位点的结合，在野生型ABL中，这一位点通常是被一个肉豆蔻酰基团所占据。ABL001通过不同于其他靶向催化位点的抑制剂机理抑制了ABL激酶活性。它与BCR-ABL激酶区域的口袋结合，正常状态下，这一区域为ABL1的十八烷基化N端所占，一旦与BCR结合，作用于ABL1自我调节功能的十八烷基化N端丢失。ABL001通过结合这一空白位点，模拟了十八烷基化N端的作用，从而恢复了激酶活性的负向调控功能。浓度为1-10nM的ABL001可选择性地抑制CML和Ph+ALL细胞的生长；而即使在浓度高达1000倍以上时，BCR-ABL-阴性细胞不受ABL001的影响。ABL001与ABL的肉豆蔻酰口袋结合的离解常数K<sub>d</sub>为0.5-0.8nM，诱导失活的C端螺旋构象。ABL001对所检测的60多种激酶没有活性，其中包括SRC；同时对G蛋白偶联受体、离子通道、核受体和转运体也没有活性。因此ABL001具有高选择性。

体内研究在KCL-22小鼠移植瘤模型中，ABL001具有有效的抗肿瘤活性，能够引起完全的肿瘤消退，并与pSTAT5抑制效果呈浓度依赖性关系。ABL001具有中等的口服吸收度、体内体积分布和半衰期。它作为单药进行给药时，能够诱导临床的抗肿瘤活性，在既往多次化疗的CML（慢性髓细胞性白血病）患者中耐受良好。至于其药代动力学、药效学，在小鼠、大鼠和狗中单次静脉注射1mg/kg,2mg/kg和1mg/kg的ABL001，血浆清除率（CL）分别为12,16和6mL/min/kg。在小鼠和狗中，单次静脉注射1mg/kgAB

L001, T1/2term分别为1.1和3.7小时。在大鼠中, 单次静脉注射2mg/kg, T1/2term为2.7小时。对小鼠和大鼠口服以30mg/kgABL001后, 其口服生物利用度分别为35%和27%; 而在狗中, 口服以15mg/kgABL001, 口服生物利用度为111%。