

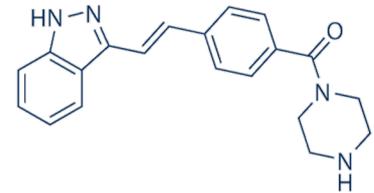
## KW2449 (FLT3抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC1090-10mM	KW2449 (FLT3抑制剂)	10mM×0.2ml
SC1090-5mg	KW2449 (FLT3抑制剂)	5mg
SC1090-25mg	KW2449 (FLT3抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	[4-[(E)-2-(1H-indazol-3-yl)ethenyl]phenyl]-piperazin-1-ylmethanone
简称	KW2449
别名	KW 2449, KW-2449
中文名	N/A
化学式	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O
分子量	332.4
CAS号	1000669-72-6
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 67mg/ml; Ethanol 67mg/ml
溶液配制	5mg加入1.50ml DMSO, 或每3.32mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC1090-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	KW-2449是一种多靶点抑制剂, 最有效作用于Flt3, IC50为6.6nM, 作用于Flt3、Bcr-Abl和Aurora A适度有效; 对PDGFRβ、IGF-1R、EGFR没有抑制效果。Phase 1。				
信号通路	Angiogenesis; Protein Tyrosine Kinase				
靶点	FLT3 (D835Y)	Abl (T315I)	FLT3	Abl	FGFR1
IC50	1nM	4nM	6.6nM	14nM	36nM
体外研究	KW-2449是FLT3、ABL、ABL-T315I和Aurora激酶的多激酶抑制剂, 用于治疗白血病患者。KW-2449作用于携带FLT3突变的白血病细胞, 通过抑制FLT3激酶, 而有效抑制生长, 导致磷酸化的-FLT3/STAT5下调, 细胞周期停在G1期和细胞凋亡。KW-2449口服处理FLT3突变的移植瘤模型, 显著抑制肿瘤生长, 具有最低的骨髓抑制率。KW-2449作用于FLT3野生型人白血病, 诱导磷酸化的组蛋白H3降低, 细胞周期停在G2/M和细胞凋亡。KW-2449作用于抗Imatinib的白血病, 通过同时下调BCR/ABL和Aurora激酶而释放阻力。人血浆蛋白, 如α1-酸性糖蛋白, 不会影响KW-2449的抑制活性。KW-2449作用于多种类型白血病, 有效抑制生长。KW-2449作用于携带FLT3突变和抗Imatinib突变的白血病患者, 具有显著活性, 且临床研究也获得授权。KW-2449降低FLT3和STAT5的磷酸化程度, 这种作用存在剂量依赖性。此外, KW-2449有效抑制ABL-T315I, IC50为4nM。另一方面, KW-2449即使浓度为1μM时, 对PDGFRβ、IGF-1R、EGFR及多种丝/苏氨酸激酶没有作用效果。KW-2449作用于表达FLT3/ITD的白血病细胞和FLT3/KDM激活的以及过表达野生型FLT3的白血病细胞, 都有效抑制生长。与抑制生长相一致, KW-2449作用于MOLM-13细胞, 抑制FLT3(P-FLT3)及其下游分子磷酸-STAT5(P-STAT5)磷酸化, 这种作用存在剂量依赖性。而且, KW-2449提高G1期百分数, 而降低S期百分数导致凋亡细胞数增高。KW-2449可以使组成型活化的WT-FLT3激酶去磷酸化, 而不抑制白血病细胞增殖。KW-2449迅速被吸收, 并转化为一个主要的代谢产物M1。临床前期研究显示单胺氧化酶-B(MAO-B)和醛氧化酶使KW-2449转化为其主要代谢产物M1。KW-2449通过抑制FLT3/ITD而调节细胞毒性。KW-2449是FLT3抑制剂, 诱导下游靶点STAT5受抑制。KW2449与HDACIs协同作用于Ph+ CML细胞, 诱导凋亡, 这种作用存在时间和浓度依赖性。KW2449作用于CML细胞, 协同增强Vorinostat/SNDX275杀伤力。KW-2449对另外的抗IM Bcr/Abl+的白血病细胞具有活性。KW2449作用于nocodazole处理的K562细胞, 适度降低组蛋白H3磷酸化, 组蛋白是Aurora B活性指示剂。				
体内研究	KW-2449口服处理给药MOLM-13移植瘤模型, 处理14天, 具有显著的抗癌效果, 这种作用存在剂量依赖性。				
临床实验	N/A				

特征	Investigated as a FLT3 inhibitor in clinical trials, with others in early development.
----	--

➤ 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	在PBS中冲洗白血病细胞, 然后通过使细胞再悬浮在裂解液(20mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、1% Igepal、1mM EDTA、2mM NaVO <sub>4</sub> 及完整蛋白酶抑制剂KW-2449)中溶解30分钟。抽提物在1.6×10 <sup>4</sup> g转速下离心, 得到澄清, 检测上清液测定蛋白。移除50μg等分样, 作为全细胞裂解液, 用于分析STAT5。剩下的用于与抗FLT3抗体进行免疫沉淀反应。加入抗FLT3抗体用于抽提, 温育过夜, 再加入蛋白A琼脂糖, 再处理2小时。测定全细胞裂解液的SDS-PAGE凝胶和免疫沉淀同时进行。转移到Immobilon膜上, 使用抗磷酸抗体(4G10)进行免疫印迹, 用于测定磷酸化的FLT3; 使用大鼠单克隆抗体作用于磷酸化的STAT5(Y694残基)测定全部细胞裂解物凝胶, 然后剥离, 使用抗FLT3抗体作为二次探针, 用于测量全部FLT3。通过化学发光观察蛋白, 使用Kodak BioMax XAR胶片曝光, 显影, 然后使用Bio-Rad GS800光密度计扫描。通过剂量反应曲线的线性回归分析, 测定抑制50% FLT3或STAT5磷酸化所需的KW-2449浓度(IC50)。为了分析FLT3和STAT5, 收集肝素化管中的外周血, 在冰上迅速冷却。样本按900g转速在4°C下离心10分钟。移除血浆, 冰冻在-80°C下储存。白细胞层小心转移到冰冻PBS中, 分层到冰冻的Ficoll-Hypaque上, 然后按600g转速在4°C下离心5分钟。随后所有步骤在4°C下进行。收集单层细胞, 在红血细胞裂解液(0.155M NH <sub>4</sub> Cl、0.01M KHCO <sub>3</sub> 、0.1mM EDTA), 中快速清洗, 然后再在PBS中洗一遍。然后溶解细胞, 用于分析FLT3和STAT5。

细胞实验	
细胞系	MOLM-13和RS4;11细胞
浓度	33nM、75nM、0.1μM、0.3μM、0.15μM
处理时间	24、48和72小时
方法	与KW-2449在37°C下温育72小时后, 通过3'-[1-(羰基苯胺)-3,4-四氮唑]-双(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸钠水合物法测定细胞活力使用细胞增殖试剂盒II测定存活细胞数。为了分析细胞周期, 使用KW-2449处理MOLM-13和RS4;11细胞。在37°C下温育24、48和72小时后, 分析DNA含量。使用KW-2449或Imatinib处理24小时后, 分析K562、TCC-Y和TCC/Ysr细胞周期分布。

动物实验	
动物模型	CBySnm.CB17-Prkdsscid/J (BALB/C)小鼠, 溶于100μl PBS的2×10 <sup>6</sup> BV173/E255K/Luc cl4细胞注射到鼠尾部静脉
配制	溶于0.5%甲基纤维素400溶液
剂量	32mg/kg/day, 5 days/week
给药方式	口服处理

➤ 参考文献:

1. Shiotsu Y, et al. Blood. 2009, 114(8), 1607-17.
2. Pratz KW, et al. Blood. 2009, 113(17), 3938-46.
3. Nguyen T, et al. Clin Cancer Res. 2011, 17(10), 3219-32.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC1090-10mM	KW2449 (FLT3抑制剂)	10mM×0.2ml
SC1090-5mg	KW2449 (FLT3抑制剂)	5mg
SC1090-25mg	KW2449 (FLT3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:

- 本产品对人体有毒, 操作时请特别小心, 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