

## KW2449 ; KW-2449

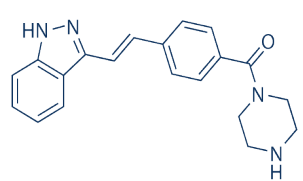
产品编号 : MB3911

质量标准 : >98% , 多靶点抑制剂

包装规格 : 10MG;50MG;100MG

产品形式 : solid

### 基本信息

分子式	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	结 构 式	
分子量	332.4		
CAS No.	1000669-72-6		
储存条件	-20°C , 避光防潮密闭干燥		
溶解性(25°C)	DMSO : 67 mg/mL (201.56 mM) Water Insoluble Ethanol : 67 mg/mL (201.56 mM)		
注意事项	溶解性是在室温下测定的, 如果温度过低, 可能会影响其溶解性。		
其他说明	为了您的安全和健康, 请穿实验服并戴一次性手套操作。		

**简介 :** KW-2449 是多靶点激酶抑制剂, 对 FLT3 , ABL , ABL<sup>T315I</sup> 和 Aurora kinase .

**别名 :** KW2449 ; [4-[2-(1H-Indazol-3-yl)ethenyl]phenyl]-1-piperazinylmethanone

### 物理性状及指标 :

外观 : .....淡黄色至绿色固体

溶解性 : .....DMSO : 67 mg/mL (201.56 mM) ; Water Insoluble ; Ethanol : 67 mg/mL (201.56 mM)

含量 : .....>98%

**储存条件 :** -20°C , 避光防潮密闭干燥

### 生物活性

<b>产品描述</b>	KW-2449 是一种多靶点抑制剂, 最有效作用于 Flt3 , IC50 为 6.6 nM , 作用于 Flt3 , Bcr-Abl 和 Aurora A 适度有效 ; 对 PDGFR $\beta$ , IGF-1R , EGFR 没有抑制效果。Phase 1。					
<b>特性</b>	Investigated as a FLT3 inhibitor in clinical trials, with others in early development.					
<b>靶点</b>	FLT3 (D835Y)	Abl (T315I)	FLT3	Abl	FGFR1	

	(Cell-free assay)	(Cell-free assay)	(Cell-free assay)	(Cell-free assay)	(Cell-free assay)
	1 nM	4 nM	6.6 nM	14 nM	36 nM
<b>体外研究</b>	<p>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<math>\alpha</math>1-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 4 nM。另一方面, KW-2449 即使浓度为 1 <math>\mu</math>M 时, 对 PDGFR<math>\beta</math>, 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>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。</p>				
<b>体内研究</b>	<p>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。</p>				

**美仑相关产品推荐(更多相关靶点抑制剂请详询官网或客服)**

MB1234	Tandutinib;MLN518
MB3913	TCS359
MB4352	UNC2025

**用途及描述:** 科研试剂, 广泛应用于分子生物学, 药理学等科研方面, 严禁用于人体。本品是 FLT3、ABL、ABL- t315i、Aurora 激酶的多激酶抑制剂。可用于相关领域的科研实验。

**储液配置**

体 浓度	质量 积	1 mg	5 mg	10 mg

1 mM	3.0084 mL	15.0421 mL	30.0842 mL
5 mM	0.6017 mL	3.0084 mL	6.0168 mL
10 mM	0.3008 mL	1.5042 mL	3.0084 mL
50 mM	0.0602 mL	0.3008 mL	0.6017 mL

**经典实验操作 (仅供参考)**

<b>激酶实验</b>	<p><b>FLT3 磷酸化实验:</b></p> <p>在 PBS 中冲洗白血病细胞, 然后通过使细胞再悬浮在裂解液 (20 mM Tris pH 7.4, 100 mM NaCl, 1% Igepal, 1 mM EDTA, 2 mM 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 50-μg 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 4oC 下离心 10 分钟。移除血浆, 冰冻在-80oC 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 4oC 下离心 5 分钟。随后所有步骤在 4oC 下进行。收集单层细胞, 在红血细胞裂解液(0.155 M NH<sub>4</sub>Cl, 0.01 M KHCO<sub>3</sub>, 0.1 mM 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 。</p>
<b>细胞实验</b>	<p><b>Cell lines:</b> MOLM-13 和 RS4;11 细胞</p> <p><b>Concentrations:</b> 33nM, 75nM, 0.1μM, 0.3μM ,0.15μM</p> <p><b>Incubation Time:</b> 24, 48, 和 72 小时</p> <p><b>Method:</b> 与 KW-2449 在 37oC 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 37oC 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。</p> <p>(Only for Reference)</p>
<b>动物实验</b>	<p><b>Animal Models:</b> CBySmn.CB17-Prkdsscid/J (BALB/C) 小鼠, 溶于 100 μL PBS 的 2× 10<sup>6</sup> BV173/E255K/Luc cl4 细胞注射到鼠尾部静脉</p> <p><b>Formulation:</b> 溶于 0.5%甲基纤维素 400 溶液</p> <p><b>Dosages:</b> 32 mg/kg/day, 5 days/week</p> <p><b>Administration:</b> 口服处理</p>

**【注意】**

- 我司产品为非无菌包装，若用于细胞培养，请提前做预处理，除去热原细菌，否则会导致染菌。
- 部分产品我司仅能提供部分信息，我司不保证所提供信息的权威性，以上数据仅供参考交流研究之用。

### 活性化合物操作注意事项

**1 产品分装：**您收到货物后最好不要自己进行分包，因为分包环境、包装材料等因素可能导致分包后的产品变质；如您有特殊包装要求，请在订购时候与我们客服代表阐明，当然价格会做适当调整。对于开盖后，长期未使用的，请务必重新密封好，建议 Parafilm 封口膜，并按照相应储存条件使用。如果放置时间过长，超过产品有效期，建议您重新购买，以免影响实验质量。

**2 储备液制备：**大部分试剂的溶液形式稳定性较差，请优先采用现用现配的方式。如需制备储存液，请选用合适溶剂，细胞培养类多选择 DMSO，储备液制备完成后请于零下 80 摄氏度储存，一般可以稳定存在 3-6 个月以上。在使用前，再对储备液进行稀释。避免储备液反复冻融。

**3 细胞培养工作液制备：**请根据个人需要正确计算浓度，稀释储备液或者直接用粉末配置工作液。由于大部分化合物是脂溶性的，所以使用水性溶剂（如 PBS）稀释时，可能会析出沉淀，可通过超声使固体重新溶解，不会对实验产生影响。如用 DMSO 作为溶剂，请确保 DMSO 最终使用浓度 <0.3%，以避免细胞毒性。

灭菌方式，我们建议通过 0.22UM 微膜过滤方式除菌，请勿采用紫外，射线或者高温灭菌方式，否则会影响化合物活性，甚至破坏其结构导致彻底失活。

**4 体内动物实验应用：**由于很多化合物是脂溶性的，动物实验工作液配制失活，可能会需要加入一些药用辅料作为助溶剂，如吐温，CMC-NA，甘油等，具体需要客户查阅相关文献决定。如使用 DMSO，请确保 DMSO 的终浓度 <5%，以避免毒性作用。给药剂量设计时候，可以参考下表  
动物体表面积等效剂量换算表

物种	体重(KG)	体表面积(M2)	Km 系数
狒狒	12	0.6	20
狗	10	0.5	20
猴	3	0.24	12
兔	1.8	0.15	12
豚鼠	0.4	0.05	8
大鼠	0.15	0.025	6
仓鼠	0.08	0.02	5
小鼠	0.02	0.007	3

动物 A(mg/kg)=动物 B(mg/kg) X 动物 B 的 Km 系数/动物 A 的 Km 系数

### 5 关于产品到货处理及验收

您收到产品后，请及时查验产品的包装完整性，并对数量进行确认。对于很多微量的产品，数量低于500MG的，我们出厂前都是保证正确数量包装的。由于产品包装可能在运输过程中倒置，从而导致产品附着在管壁或者盖子上，这时候请不要先打开盖子，需正位放置轻轻拍打，使产品沉降到管底。对于液体产品，可以在200转左右稍作离心，管底收集液体，从而避免损失。

产品标签标示重量会有一定误差，在下面范围内均属于我司正常范围，望周知

标示重量范围	误差范围
1-20MG	0.1MG
50-500MG	1MG
>1G	3-5MG

为什么会看起来包装瓶是空的，如果您购买的产品的量非常小，同时有些产品在冻干的过程中粘附在管壁上形成薄薄的一层，可能观察不到产品的存在。您可以加入指定溶剂（参照操作手册）并涡旋或超声震荡使之完全溶解。

对于蜡状或油状的产品很难取出称量它们的质量，我们建议您用合适的溶剂直接溶解该化合物；对于具有吸湿性的化合物，暴露在空气中会吸收水分，呈现液滴状，这种产品需要放置在干燥器中保存。