

产品名称: **G-749**  
产品别名: **G-749**

| 生物活性:                     |  |                               |           |           |            |             |
|---------------------------|--|-------------------------------|-----------|-----------|------------|-------------|
| Description               | G-749 是一种新型有效的 FLT3 抑制剂, 对 FLT3(WT),FLT3(D835Y),和 Mer 的 IC50 分别为 0.4 nM,0.6nM 和 1nM, 对其它酪氨酸激酶效果较低。   |                               |           |           |            |             |
| IC <sub>50</sub> & Target | FLT3   | FLT3 (D835Y)                  | Mer       | Aurora B  | RET        | VEGFR1/FLT1 |
|                           | 0.4 nM   | 0.6 nM                        | 1 nM      | 6 nM      | 9 nM       | 18 nM       |
|                           | Fms  | Axl                           | Aurora C  | FGFR1     | FGFR3      | VEGFR2/KDR  |
|                           | 19 nM  | 20 nM                         | 24 nM     | 25 nM     | 30 nM      | 39 nM       |
|                           | c-Kit  | IGF-1R                        | PDGFRα    | PDGFRβ    |            |             |
|                           | 142 nM   | >300 nM                       | >300 nM   | >300 nM   |            |             |
| In Vitro                  | 在负荷 RS4-11 细胞的 FLT3-WT 和含有 MV4-11 和 Molm-14 细胞的 FLT3-ITD 中, G-749 有效抑制 FLT3 的自磷酸化, IC50≤8 nM。在白血病细胞中, G-749 通过诱导细胞凋亡显示出抗增殖活性。在稳定表达 FLT3-ITD/N676D, FLT3-ITD/F691L, FLT3-D835Y, 或 FLT3-D835Y/N676D 的 BaF3 细胞系中, G-749 表现出强抑制活性, IC50 <10 nM, 从而克服耐药性。在 AML 患者的原始细胞中, G-749 也表现出有效的抗白血病作用。[1]  |                               |           |           |            |             |
| In Vivo                   | 在 MV4-11 异种移植的小鼠体内, G-749 (30 mg/kg p.o.)有效抑制 FLT3 通路, 并显著抑制肿瘤生长。在使用 Molm-14 细胞骨髓移植的正交模型中, G-749 (20 mg/kg p.o.)也会抑制肿瘤生长, 并提高存活率。[1]   |                               |           |           |            |             |
| Solvent&Solubility        | <b>In Vitro:</b><br><b>DMSO (warmed with 50°C water bath): 24 mg/mL (46.03 mM)</b><br><b>Water: Insoluble</b><br><b>Ethanol: Insoluble</b>   |                               |           |           |            |             |
|                           | Preparing Stock Solutions  | Solvent Mass<br>Concentration | 1 mg      | 5 mg      | 10 mg      |             |
|                           |  | 1 mM                          | 1.9179 mL | 9.5894 mL | 19.1788 mL |             |
|                           |  | 5 mM                          | 0.3836 mL | 1.9179 mL | 3.8358 mL  |             |
|                           |  | 10 mM                         | 0.1918 mL | 0.9589 mL | 1.9179 mL  |             |
|                           |  | 50 mM                         | ---       | ---       | ---        |             |
|                           | *请根据产品在不同溶剂中的溶解度选择合适的溶剂配制储备液; 一旦配成溶液, 请分装保存, 避免反复冻融造成的产品失效。<br><br>储备液的保存方式和期限: -80°C, 6 months; -20°C, 1 month。 -80°C 储存时, 请在 6 个月内使用, -20°C 储存时, 请在 1 个月内使用。   |                               |           |           |            |             |
| References                | [1] Lee HK, et al. Blood. 2014, 123(14), 2209-2219.  |                               |           |           |            |             |
| 实验参考:                     |  |                               |           |           |            |             |
| Cell Assay                | <b>细胞实验:</b> [1]<br><b>Cell lines:</b> MV4-11, RS4-11, K562, HEL, 和 Molm-14 细胞<br><b>Concentrations:</b> ~1 μM<br><b>Incubation Time:</b> 72 小时<br><br><b>Method:</b> 细胞以 2×10 <sup>4</sup> 细胞每孔的密度接种, 用指示浓度的测试抑制剂在 37℃下处理 72 小时。条件培养基(CM)在常规培养基条件下通过 HS-5 细胞培养基制备 5 天, 离心澄清, 并立即使用。CM 以 35% 的终浓度加入完全培养基。在共培养实验中, 5×10 <sup>4</sup> AML 胚细胞接种在包含 1×10 <sup>4</sup> HS-5 单分子层的 24 |                               |           |           |            |             |

|                              |   |
|------------------------------|---|
|                              | 孔板，在暴露于抑制剂前至少培养 48 小时。细胞活性通过 ATPLite 测定法测定。   |
| <b>Animal Administration</b> | <p><b>动物实验:</b> [1]</p> <p><b>Animal Models:</b> MV4-11 异种移植小鼠模型和 Molm-14 正交小鼠模型</p> <p><b>Formulation:</b> 20% 羟丙基 -<math>\beta</math>-环糊精 (HPBCD)</p> <p><b>Dosages:</b> ~30 mg/kg</p> <p><b>Administration:</b> p.o.</p>   |
| <b>Kinase Assay</b>          | <p><b>激酶活性测定:</b> [1]</p> <p>活性测定使用来自 Perkin-Elmer 的 Lance Ultra 时间分辨荧光能量共振转移(TR-FRET)技术进行。简而言之，10 ng/mL FLT3 酶，一系列稀释的 G-749，80 nM ULight-poly-GT 多肽底物和可变量的 ATP (8.5 <math>\mu</math>M 到 1088 <math>\mu</math>M)混合在激酶缓冲液(50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 2 mM DTT 和 0.01% Tween-20)中，并加入到体积为 10 <math>\mu</math>L 的 384 孔 OptiPlate-384。激酶反应在室温下进行 1 小时，然后通过加入 5 <math>\mu</math>L 10 mM EDTA 停止反应。5 <math>\mu</math>L 体积的特定 Eu-标记的抗磷酸钛抗体在 LANCE 检测缓冲液中稀释，然后加入终浓度为 2 nM 的量。培养 30 分钟后，测定板在 23°C 下培养，LANCE 信号在 EnVision 多标阅读器上测量。激发波长设定为 320 nm，发射波长为 615 nm (供体) 和 665 nm (受体)。IC50 使用 GradPad Prism 5 通过非线性回归分析计算。</p> |
| <b>References</b>            | [1] Lee HK, et al. Blood. 2014, 123(14), 2209-2219.   |

源叶生物