

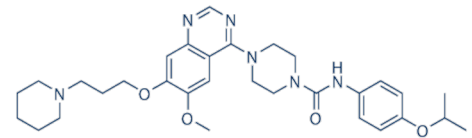
Tandutinib (FLT3抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC1058-10mM	Tandutinib (FLT3抑制剂)	10mM×0.2ml
SC1058-5mg	Tandutinib (FLT3抑制剂)	5mg
SC1058-25mg	Tandutinib (FLT3抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	4-[6-methoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)quinazolin-4-yl]-N-(4-propan-2-yloxyphenyl)piperazine-1-carboxamide
简称	Tandutinib
别名	MLN518, MLN-518, MLN 518, CT 53518, CT-53518, CT53518
中文名	坦度替尼
化学式	C ₃₁ H ₄₂ N ₆ O ₄
分子量	562.7
CAS号	387867-13-2
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 25mg/ml warming; Ethanol 6mg/ml
溶液配制	5mg加入0.89ml DMSO, 或每5.63mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC1058-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	Tandutinib (MLN518)是一种有效的FLT3拮抗剂, IC ₅₀ 为0.22μM, 同时也抑制PDGFR和c-Kit, 对FLT3作用效果比CSF-1R强15到20倍, 比FGFR、EGFR和KDR等强100倍以上。Phase 2。				
信号通路	Angiogenesis; Protein Tyrosine Kinase				
靶点	c-Kit	PDGFRβ	FLT3	CSF-1R	Src
IC ₅₀	0.17μM	0.20μM	0.22μM	3.43μM	30μM
体外研究	与Staurosporin不同, Tandutinib有效抑制FLT3、βPDGF和c-Kit自磷酸化, IC ₅₀ 为0.17-0.22μM, 而作用于EGFR、FGFR、KDR、InsR、Src、Abl、PKC、PKA和MAPKs几乎没有效果。Tandutinib抑制不依赖IL-3的细胞生长, 也抑制FLT3-ITD自磷酸化, IC ₅₀ 为10-100nM。Tandutinib也抑制含FLT3-ITD突变的人白血病Ba/F3细胞增殖, IC ₅₀ 为10-30nM, 抑制FLT3-ITD-阳性的Molm-13和Molm-14细胞时, IC ₅₀ 为10nM。Tandutinib作用于FLT3-ITD阳性Molm-14细胞而不是FLT3-ITD阴性THP-1细胞, 因为特定抑制FLT3, 处理24和96小时, 分别引起显著凋亡达51%和78%。与作用于患Aml的ITD阴性患者相比, Tandutinib优先抑制患Aml的FLT3 ITD阳性患者体内爆发式集落生长, 而不影响正常人祖细胞形成集落。加入低纳摩尔Tandutinib显著降低Cytarabine或Daunorubicin的量, 而Cytarabine或Daunorubicin是获得抗增殖效果所必需的, 说明Tandutinib和Cytarabine/Daunorubicin联用大大增强协同作用。				
体内研究	Tandutinib按60mg/kg剂量口服处理, 每天两次, 显著提高携带表达W51 FLT3-ITD突变型Ba/F3细胞的小鼠寿命, 而作用于小鼠骨髓移植模型, 显著降低死亡率。Tandutinib按180mg/kg剂量每天处理两次, 对正常造血功能产生轻微毒性, Tandutinib作用于小鼠, 可以有效治疗FLT3 ITD-阳性的白血病。				
临床实验	N/A				
特征	N/A				

➤ 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	PDGFR家族激酶的自磷酸化实验是基于细胞的酶联免疫检测实验, 使用表达野生型βPDGFR, 嵌合蛋白βPDGFR/c-Kit和βPDGFR/Flt3的CHO细胞, 含有βPDGFR的跨膜结构域及c-Kit和Flt-3的胞浆域。细胞在96孔板上汇合, 培养在标准组织培养基中, 然后血清饥饿处理16小时。使用浓度不断增加的Tandutinib处理静态细胞30分钟, 然后加入8nM PDGF-BB处理10分钟。细胞溶解在100mM Tris, pH 7.5、750mM

	NaCl、0.5% Triton X-100、10mM焦磷酸钠、50mM NaF、10 μ g/ml抑肽酶、10 μ g/ml亮肽素、1mM苯甲基磺酰氟、1mM钒酸钠，在15000g转速下离心5分钟，清除裂解液。澄清的裂解液转移到第二个孔板上，孔中事先用500ng/孔1B5B11 anti- β PDGFR mAb包被，然后在室温下温育2小时。使用结合buffer(0.3%明胶、25mM HEPES, pH 7.5、100mM NaCl、0.01% Tween-20)冲洗三次后，然后加入250ng/ml兔单克隆抗磷酸抗体，实验板在37 $^{\circ}$ C下温育60分钟。随后,每孔使用结合buffer冲洗三次，再与1 μ g/ml辣根过氧化物酶标记的抗兔抗体在37 $^{\circ}$ C下温育60分钟。孔中冲洗后，加入2,2'-联氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)，在650nm处检测底物形成率。
--	--

细胞实验	
细胞系	Ba/F3、Molm-13、Molm-14、HL60、Aml193、KG-1、KG-1a、THP-1和RS4;11
浓度	溶于DMSO，终浓度为~30 μ M
处理时间	~7天
方法	使用浓度不断增高的Tandutinib(0.004-30 μ M)处理细胞。细胞在组织培养基中生长3-7天，使用台盼蓝染色排除法测定细胞，然后计数。收集细胞，冲洗，然后悬浮在100 μ l含10mM HEPES (pH 7.4)，140mM NaCl和2.5mM CaCl ₂ 的结合buffer中，每天一次。在细胞悬液中加入膜联蛋白V-FITC(100ng)和碘化丙啶(250ng)，然后在室温下温育15分钟。在FACSsort流式细胞仪上染色后，立刻进行流式细胞仪技术，然后在488nm处测定激发光。在515nm和585nm处分别测定膜联蛋白V-FITC和DNA碘化丙啶染色的荧光值。

动物实验	
动物模型	注射表达W51 FLT3-ITD突变型的Ba/F3细胞的雌性无胸腺裸鼠
配制	悬浮在溶于水溶液的0.5%甲基纤维素(MC)上
剂量	40-120mg/kg/day
给药方式	口服饲喂

参考文献:

- 1.Kelly LM, et al. Cancer Cell. 2002, 1(5), 421-432.
- 2.Griswold IJ, et al. Blood. 2004, 104(9), 2912-2918.
- 3.SchittenhelmmM, et al. Cell Cycle. 2009, 8(16), 2621-2630.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC1058-10mM	Tandutinib (FLT3抑制剂)	10mM \times 0.2ml
SC1058-5mg	Tandutinib (FLT3抑制剂)	5mg
SC1058-25mg	Tandutinib (FLT3抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ C保存，预计6个月有效。

注意事项:

- 本产品对人体有刺激性，操作时请小心，并注意适当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成高浓度的储备液(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，以及所培养的特异性细胞和组织，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