



上海源叶生物科技有限公司
Shanghai yuanye Bio-Technology Co., Ltd
电话: 021-61312973 传真: 021-55068248
网址: www.shyuanye.com
邮箱: shyyw@sina.com

产品名称: **MRTX1133**
CAS 号: **2621928-55-8**
产品货号: **S89361**

生物活性:				
Description	MRTX1133 是一种非共价、强效和选择性的炔烃类 KRAS G12D 抑制剂。MRTX1133 以最佳方式填充开关 II 口袋,并延伸三个取代基以与蛋白质良好地相互作用,对 KRAS G12D 的 KD 为 0.2 pM。MRTX1133 阻止 SOS1 催化的核苷酸交换和/或 KRAS G12D/GTP/RAF1 复合物的形成,从而抑制突变体 KRAS 依赖性信号转导。MRTX1133 选择性抑制 KRAS G12D 突变体肿瘤细胞,但不抑制 KRAS 野生型细胞。MRTX1133 在细胞实验中具有纳摩尔级活性,在含有 KRAS G12D 突变的肿瘤模型中具有显著的体内疗效。			
IC50 & Target[1]	KRas G12D 0.2 pM (Kd)			
Cellular Effect	Cell Line	Type	Value	Description
	A549	IC ₅₀	> 5000 nM	Antiproliferative activity against human A549 cells harboring KRAS G12D mutant assessed as inhibition of cell growth incubated for 5 days by crystal violet staining analysis
	AGS	IC ₅₀	1.4 nM	Antiproliferative activity against human AGS cells harboring KRAS G12D mutant assessed as inhibition of cell growth incubated for 5 days by crystal violet staining analysis
	AGS	IC ₅₀	6 nM	Cytotoxicity against human AGS cells harboring KRAS G12D mutant assessed as reduction in cell viability measured after 3 days by 2D cell viability assay
	ASPC1	IC ₅₀	7.9 nM	Antiproliferative activity against human ASPC1 cells harboring KRAS G12D mutant assessed as inhibition of cell growth incubated for 5 days by crystal violet staining analysis
	MKN-1	IC ₅₀	> 3000 nM	Cytotoxicity against human MKN-1 cells harboring wild type KRAS assessed as reduction in cell viability measured after 3 days by 2D viability assay
	NCI-H1299	IC ₅₀	> 5000 nM	Antiproliferative activity against human NCI-H1299 cells harboring KRAS wild type assessed as inhibition of cell growth incubated for 5 days by crystal violet staining analysis
	In Vitro	MRTX1133 抑制 AGS 细胞系中的 ERK 磷酸化, IC50 范围为 1-10 nM (AsPC-1、Panc 04.03、Panc 02.03、SW1990、GP2D、Suit2、A427、SNU1033 和 HPAC 细胞)。在 2D 活力测定中, MRTX1133 对 AGS 细胞 (KRAS G12D) 的 IC50 为 6 nM,同时对 MKN1 表现出 500 倍以上的选择性,MKN1 是一种依赖 KRAS 生长和存活的细胞系,因为野生型 KRAS 会扩增[1]。		
In Vivo	MRTX1133 在 KRAS G12D 突变异种移植小鼠肿瘤模型中表现出有效[1]。			
	Animal Model:		6-8-weekold, female, athymic nude-Foxn1 ^{nu} mice (Panc 04.03 model)[1]	
	Dosage:		3, 10, or 30 mg/kg	
	Administration:		Intraperitoneal; twice a day for 28 days	
	Result:		Resulted in a dose-dependent antitumor activity with 94% growth inhibition observed at 3 mg/kg BID (IP) and tumor regressions of -62% and -73% observed at 10 and 30 mg/kg BID (IP), respectively	
细胞实验:				



Solvent&Solubility

DMSO 中的溶解度 : 50 mg/mL (83.25 mM); 超声助溶; 吸湿的 DMSO 对产品的溶解度有显著影响, 请使用新开封的 DMSO)

	Solvent Mass Concentration	1 mg	5 mg	10 mg
Preparing	1 mM	1.6649 mL	8.3246 mL	16.6492 mL
Stock Solutions	5 mM	0.3330 mL	1.6649 mL	3.3298 mL
	10 mM	0.1665 mL	0.8325 mL	1.6649 mL

*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。

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。

动物实验:

请根据您的实验动物和给药方式 选择适当的溶解方案。

以下溶解方案都请先按照 In Vitro 方式配制澄清的储备液, 再依次添加助溶剂:

——为保证实验结果的可靠性, 澄清的储备液可以根据储存条件, 适当保存; 体内实验的工作液, 建议您现用现配, 当天使用;

以下溶剂前显示的百分比是指该溶剂在您配制终溶液中的体积占比; 如在配制过程中出现沉淀、析出现象, 可以通过加热和/或超声的方式助溶

方案 一

请依序添加每种溶剂: 10% DMSO → 90% (20% SBE-β-CD in Saline)

Solubility: 3.5 mg/mL (5.83 mM); 悬浊液; 超声助溶

此方案可获得 3.5 mg/mL 的均匀悬浊液, 悬浊液可用于口服和腹腔注射。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μL 35.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 20% 的 SBE-β-CD 生理盐水水溶液中, 混合均匀。

2 g SBE-β-CD (磺丁基醚 β-环糊精) 粉末定容于 10 mL 的生理盐水中, 完全溶解至澄清透明。

方案 二

请依序添加每种溶剂: 10% DMSO → 40% PEG300 → 5% Tween-80 → 45% Saline

Solubility: ≥ 2.5 mg/mL (4.16 mM); 澄清溶液

此方案可获得 ≥ 2.5 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液。

以 1 mL 工作液为例, 取 100 μL 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 400 μL PEG300 中, 混合均匀; 再向上述体系中加入 50 μL Tween-80, 混合均匀; 然后再继续加入 450 μL 生理盐水 定容至 1 mL。

生理盐水的配制: 将 0.9 g 氯化钠, 溶解于 ddH₂O 并定容至 100 mL, 可以得到澄清透明的生理盐水溶液。

以下溶解方案, 请直接配制工作液。建议现用现配, 在短期内尽快用完。 以下溶剂前显示的百分比是指该溶剂在您配制终溶液中的体积占比; 如在配制过程中出现沉淀、析出现象, 可以通过加热和/或超声的方式助溶。

方案 一

请依序添加每种溶剂: 50% PEG300 → 50% Saline

Solubility: 10 mg/mL (16.65 mM); 悬浊液; 超声助溶

方案 二

请依序添加每种溶剂: 10% SBE-β-CD/50 mM Citrate pH 5.0

Solubility: 10 mg/mL (16.65 mM); 澄清溶液; Need ultrasonic and warming and adjust pH to 5 with HCl and heat to 60°C。



参考文献

[1]. Wang X, et al. Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS G12D Inhibitor [published online ahead of print, 2021 Dec 10]. J Med Chem. 2021;10.1021/acs.jmedchem.1c01688.

完整储备液配制表:

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。

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。

可选溶剂	质量 溶剂体积 浓度	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg
DMSO	1 mM	1.6649 mL	8.3246 mL	16.6492 mL	41.6230 mL
	5 mM	0.3330 mL	1.6649 mL	3.3298 mL	8.3246 mL
	10 mM	0.1665 mL	0.8325 mL	1.6649 mL	4.1623 mL
	15 mM	0.1110 mL	0.5550 mL	1.1099 mL	2.7749 mL
	20 mM	0.0832 mL	0.4162 mL	0.8325 mL	2.0811 mL
	25 mM	0.0666 mL	0.3330 mL	0.6660 mL	1.6649 mL
	30 mM	0.0555 mL	0.2775 mL	0.5550 mL	1.3874 mL
	40 mM	0.0416 mL	0.2081 mL	0.4162 mL	1.0406 mL
	50 mM	0.0333 mL	0.1665 mL	0.3330 mL	0.8325 mL
	60 mM	0.0277 mL	0.1387 mL	0.2775 mL	0.6937 mL
	80 mM	0.0208 mL	0.1041 mL	0.2081 mL	0.5203 mL