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：shyysw@sina.com

产品名称：E6446
CAS 号： 1219925-73-1
产品货号：S89473

生物活性：

Description

E6446 是一种有效的、可口服的 TLR7 和 TLR9 拮抗剂，可用于有害炎症反应的研究。E6446 还是强效的 SCD1 抑制剂 (KD: 4.61 μM)，通过 SCD1-ATF3 信号传导显着抑制脂肪形成分化和肝脂肪生成。E6446 还改善高脂饮食 (HFD) 喂养小鼠的肝脏病变，可用于非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的研究。

IC50 & Target

TLR7　　TLR9

Cellular Effect

Cell Line	Type	Value	Description
HEK293	IC_{50}	0.015 μM	Antagonist activity at human TLR9 expressed in HEK293 cells assessed as inhibition of CpGB-induced NF-kappaB activation after 24 hrs by spectrophotometry based SEAP reporter gene assay
HEK293	IC_{50}	1.99 μM	Antagonist activity at human TLR7 expressed in HEK293 cells assessed as inhibition of CL264-induced NF-kappaB activation after 24 hrs by spectrophotometry based SEAP reporter gene assay

In Vitro

E6446 is a potent and orally acitve TLR7 and TLR9 inhibitor. E6446 potently suppresses DNA stimulation of HEK:TLR9 cells, with an IC50 value of 10 nM, but is significantly less effective at suppressing LPS endotoxin stimulation of HEK:TLR4 cells or R848 stimulation of HEK:TLR7 cells. E6446 potently inhibits IL-6 production induced by CpG2216 but is ineffective against induction by the TLR3 ligand poly inosine-cytosine. The ability of E6446 to inhibit TLR7 is ligand dependent, E6446 is a potent inhibitor of IL-6 induction by RNA but a relatively poor inhibitor of IL-6 induction by the small molecule imidazoquinoline ligand R-848. E6446 suppress TLR9-DNA interaction in vitro, with an IC50 in the 1 to 10 μM range[1]. E6446 (0.01-0.03 μM) specifically inhibits TLR9 activation with CpG ODN 2006, and blocks TLR7/8 activated by the imidazoquinoline compound R848 at 2-8 μM. E6446 reduces 50% of TLR4 activation at 30 μM, and shows IC50s of 0.01 μM and 0.23 μM in HEK-TLR9 cells stimulated with oligo 2006 and in human PBMCs stimulated with oligo 2216, respectively[2].

In Vivo

E6446 (20 mg/kg, p.o.) almost cmlpletely inhibits CpG1668-induced IL-6 production, and dose-dependently suppresses the development of ANA (anti-nuclear antibodies) in mice at 20 and 60 mg/kg[1]. E6446 (20, 60 mg/kg, p.o.) dose-dependently inhibits TLR9 signaling in mice. E6446 (60, 120 mg/kg, p.o.) prevents hyperresponsiveness of TLRs and LPS-induced septic shock in rodent malaria, diminishes TLR responsiveness during acute malaria, suppresses activation of both TLR7 and TLR9[2]。

Solvent&Solubility

细胞实验:

DMSO 中的溶解度 : 8.33 mg/mL (18.53 mM; 超声助溶 (<60°C); 吸湿的 DMSO 对产品的溶解度有显著影响，请使用新开封的 DMSO)

Preparing Stock Solutions	Solvent / Mass / Concentration	1 mg	5 mg	10 mg
	1 mM	2.2242 mL	11.1212 mL	22.2425 mL
	5 mM	0.4448 mL	2.2242 mL	4.4485 mL
	10 mM	0.2224 mL	1.1121 mL	2.2242 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

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：shyysw@sina.com

	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: ≥ 1 mg/mL (2.22 mM); 澄清溶液 此方案可获得 ≥ 1 mg/mL（饱和度未知）的澄清溶液。 以 1 mL 工作液为例，取 100 μL 10.0 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 → 90% Corn Oil Solubility: ≥ 1 mg/mL (2.22 mM); 澄清溶液 此方案可获得 ≥ 1 mg/mL（饱和度未知）的澄清溶液，此方案实验周期在半个月以上的动物实验酌情使用。 以 1 mL 工作液为例，取 100 μL 10.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 玉米油中，混合均匀。 方案 三 请依序添加每种溶剂： 10% DMSO → 40% PEG300 → 5% Tween-80 → 45% Saline Solubility: ≥ 0.83 mg/mL (1.85 mM); 澄清溶液 此方案可获得 ≥ 0.83 mg/mL（饱和度未知）的澄清溶液。 以 1 mL 工作液为例，取 100 μL 8.3 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
参考文献	[1]. Lamphier M, et al. Novel small molecule inhibitors of TLR7 and TLR9: mechanism of action and efficacy in vivo. Mol Pharmacol. 2014 Mar;85(3):429-40. [2]. Franklin BS, et al. Therapeutical targeting of nucleic acid-sensing Toll-like receptors prevents experimental cerebral malaria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 1;108(9):3689-94. [3]. Wang W, et al. Identification of novel SCD1 inhibitor alleviates nonalcoholic fatty liver disease: critical role of liver-adipose axis. Cell Commun Signal. 2023 Sep 30;21(1):268.

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。

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：shyysw@sina.com

可选溶剂	质量 / 溶剂体积 / 浓度	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg
DMSO	**1 mM**	2.2242 mL	11.1212 mL	22.2425 mL	55.6062 mL
	5 mM	0.4448 mL	2.2242 mL	4.4485 mL	11.1212 mL
	10 mM	0.2224 mL	1.1121 mL	2.2242 mL	5.5606 mL
	15 mM	0.1483 mL	0.7414 mL	1.4828 mL	3.7071 mL