

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.054

¹⁸F 标记表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 4- 苯氨基 - 喹唑啉类方法进展 *

孙夕林^{1,2} 王 凯^{1,2} 赵周社³ 李宏利³ 孙莹莹^{1,2} 申宝忠^{1,2Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院放射科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 黑龙江省高校分子影像重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150001;

3 美国通用电气医疗集团(中国) 北京 100176)

摘要:分子成像可在活体状态下直观判断分子靶向药物靶位点存在状态,分子靶向药物与靶位点结合率及精确监测分子靶向药物的治疗疗效,为临床治疗方案的选择和调整提供依据。EGFR 是多种恶性肿瘤的关键靶点。研究表明放射性核素标记的表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂是很有潜力的成像探针,其中尤以 4- 苯氨基 - 喹唑啉类研究最为广泛。本文简要介绍 4- 苯氨基 - 喹唑啉不同衍生物的结构及性质。阐述了 ¹⁸F 标记 4- 苯氨基 - 喹唑啉类的主要方法:先用 ¹⁸F 标记苯氨基,然后将 ¹⁸F 标记化合物与喹唑啉或衍生物进行连接,和 ¹⁸F 标记喹唑啉或其衍生物,然后与苯胺或其衍生物进行连接。并且进一步比较不同示踪剂在体外、动物和人体内生物分布、肿瘤摄取和代谢的异同。特别是对 ¹⁸F 标记示踪剂与 ¹¹C 标记示踪剂在动物和人体分布进行比较。尤其是 [¹⁸F] ML04 肝脏摄取低,肿瘤 - 本底高,多数学者认为 [¹⁸F] ML04 是最有潜力成为 ¹⁸F 标记表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 4- 苯氨基 - 喹唑啉类示踪剂。

关键词: ¹⁸F; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 4- 苯氨基 - 喹唑啉类

中图分类号: 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2014)03-597-04

Method Progress of ¹⁸F Labeled EGFR-TK inhibitor of 4-anilino-quinazoline*

SUN Xi-lin^{1,2}, WANG Kai^{1,2}, ZHAO Zhou-she³, LI Hong-li³, SUN Ying-ying^{1,2}, SHEN Bao-zhong^{1,2Δ}

(1 The Fourth Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Department of Radiology, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Key Laboratory of colleges and Universities of Heilongjiang Province, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

3 The United States of America GE Healthcare (China), Beijing, 100176, China)

ABSTRACT: Molecular imaging can visually judge the existing state of molecular target site, binding rates of molecular targeted drugs and target site, and precisely monitor the efficiency of molecular targeted therapy in vivo. It can help to make clinical treatment options and provide the basis for adjustment. EGFR is a key target for a variety of malignant tumors. Studies have shown that radionuclide-labeled epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors are promising imaging probes, especially 4-anilino-quinazoline is most widely studied. This article briefly introduce different structures and properties of 4-anilino-quinazoline derivatives. There are two main methods labled 4-anilino quinazoline by ¹⁸F. Labling phenylamino by ¹⁸F, and connected the ¹⁸F labeled compound with quinazoline or quinazoline derivatives. The other one is Labling quinazoline or quinazoline derivatives by ¹⁸F, and connected the ¹⁸F labeled compound with phenylamino. And we compare different tracers' biodistribution, trace uptake and excretion *in vitro*, in animals and human body. Especially, the distributions of ¹⁸F labeled tracers and ¹¹C labeled tracers in animal and human are compared. As ¹⁸F labled ML04 has low liver accumulation and high tumor-background ratio, most researchers believe that the [¹⁸F] ML04 is the most potential ¹⁸F labeled tracer of EGFR-TK inhibitor of 4- anilinoquinazoline.

Key words: ¹⁸F biomarker; EGFR-TK; 4-anilino-quinazoline

Chinese Library Classification(CLC): Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)03-597-04

分子影像学(Molecular imaging, MI)是指在活体状态下,应用影像学方法对人或动物体内的细胞和分子水平生物学过程进行成像、定性和定量研究的一门学科。它以应用分子探针为

显著特点,采用多种成像手段,对体内特定靶点进行成像。这些成像手段包括:放射性核素成像、MRI、光学成像、超声成像及多模式融合成像等。借助这些成像技术,生命系统内部某些特

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130028);黑龙江省科技攻关重大项目(GA12C302);国家自然科学基金青年项目(81101088);国家自然科学基金青年项目(81101085);中国博士后科学基金资助项目(2012M510095);黑龙江省博士后基金资助项目(LBH-Z12199);哈尔滨医科大学伍连德青年科学基金(WLD-QN1119)

作者简介:孙夕林(1981-),女,副教授、博士、博士后,硕士研究生导师;主要研究方向:肿瘤分子成像,E-mail:sunxilin@aliyun.com

Δ通讯作者:申宝忠(1961-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:肿瘤及心血管分子成像,电话:0451-82576509,E-mail:shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2013-08-20 接受日期:2013-09-20)

定的生理或者病理过程,如基因、蛋白的表达,蛋白质之间相互作用,信号传导,细胞的代谢以及细胞示踪等等可变为直观的图像显现出来。因此,分子成像推动了生命科学研究方法学上的重大变革,意义重大。同时,随着 PET/CT、MR/PET、SPECT/CT 和 SPECT 等分子影像技术在临床中的广泛应用,分子影像已经不再局限于基础研究,而在临床疾病早期诊断、分期和疗效监测中也发挥着越来越重要的作用。

分子靶向药物(Molecular target drug)的开发为抗肿瘤治疗带来了革命。目前,应用最为广泛的是小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶(Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, EGFR-TK)抑制剂治疗非小细胞肺癌(Non small cell lung cancer, NSCLC),如吉非替尼(Gefitinib, Iressa, 易瑞沙)和厄洛替尼(Erlotinib, Tarceva, 特罗凯)^[1,2],并且已经取得了很大的进展。但是,临床应用研究结果发现,Gefitinib 和 Erlotinib 具有明显的个体依赖性^[3,4],如何提高其治疗效率成为采用分子靶向药物治疗 NSCLC 研究中的重大问题。分子成像使活体状态下直观判断分子靶向药物靶位点存在状态,分子靶向药物与靶位点结合率及精确监测分子靶向药物的治疗疗效成为可能。因此,采用分子影像技术指导靶向治疗,特别是指导个性化治疗已经成为分子影像研究的重点。

放射性核素分子成像技术,尤其是正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography PET)技术具有灵敏度高、可定量等优点。基于放射性核素标记 EGFR TK 抑制剂类药物开发的探针具备极大的临床应用潜力,同时,采用这种方法对于无创的评价药物在活体内整体的药代动力学研究也至关重要。PD153035 是最早研发的 EGFR TK 抑制剂类药物^[5]。^[14C]PD153035 又是最早用于 EGFR TK 抑制剂成像的 PET 示踪剂。但是,研究表明由于 ¹⁴C 半衰期仅仅 20 分钟,快速在体内被清除,并且^[14C]PD153035 在正常肝脏具有大量摄取,然后通过胆道、肠道排泄^[6,7]。这样会明显影响对腹部病灶的检测。另外,PD153035 与吉非替尼和厄洛替尼等药物的结构相差比较大。因此,^[14C]PD153035 并不适合于作为 EGFR 的 PET 示踪剂,更不能被用于指导个性化治疗。

为此,探索采用 ¹⁸F 标记小分子喹唑啉类 EGFR 类 PET 示

踪剂的合成方法就成为基础和临床研究的热点。本文重点介绍采用 ¹⁸F 标记 4-苯氨基-喹唑啉类 EGFR TK 抑制剂类示踪剂的合成的方法进展和存在的技术挑战。

4-苯氨基-喹唑啉类的结构

目前关于酪氨酸激酶抑制剂的研究报道很多,主要有列一些结构:黄酮和异黄酮类、肉桂酰胺类、苯乙烯类、亚苄丙二腈类和苯胺类等,而近年来人们对结构中含有苯氨基-喹唑啉的化合物尤其感兴趣,如苯氨基-喹唑啉(2-苯氨基和 4-苯氨基-喹唑啉类)、苯氨基-吡啶并喹唑啉、苯氨基-2-喹唑啉并吡啶、苯氨基-吡咯并喹唑啉和苯氨基-吡啶并喹唑啉等^[1,2,5,6]。4-苯氨基-喹唑啉类与其他结构相比较具有比其他结构和 EGFR TK 更高的亲和力。所以,在这些结构中以 4-苯氨基-喹唑啉(见图 1),以及其衍生物备受关注。为此,现研究更多的 EGFR TK 抑制剂是 4-苯氨基-喹唑啉及其衍生物。

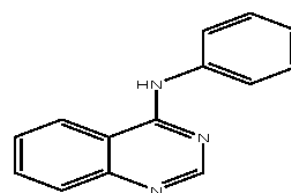


图 1 4-苯氨基-喹唑啉类结构

Fig. 1 4-benzene amino quinazoline structure

图 2 是 4-苯氨基-喹唑啉类衍生物结构示意图。可以看出通过修饰 4-苯氨基-喹唑啉结构上 X 聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)基团后能够提高 4-苯氨基-喹唑啉类水溶性。

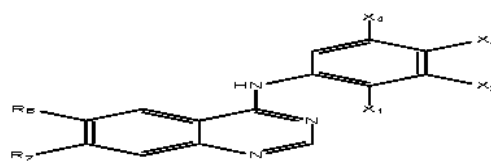
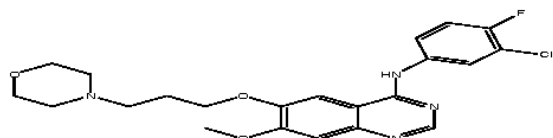
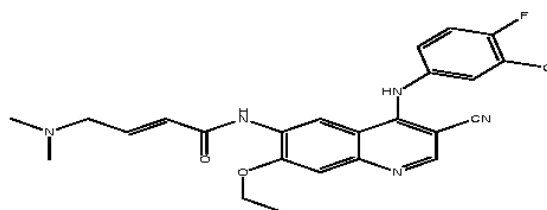


图 2 4-苯氨基-喹唑啉衍生物结构示意图

Fig.2 Schematic diagram of the 4-benzene amino quinazoline derivatives structure



Gefitinib® (Iressa®, ZD1839)



Pelitinib (EKB-569, EGFR irreversible inhibitor)

图 3 4-苯氨基-喹唑啉类可逆型和不可逆型示意图

Fig.3 Schematic diagram of the 4-benzene amino quinazoline reversible and irreversible type

4.1 ¹⁸F 标记 4-苯氨基-喹唑啉类方法

从 ¹⁸F 标记 4-苯氨基-喹唑啉类前体的选择来看,大家公认的是采用 4-苯氨基喹唑啉作为标记前体的骨架化合物。基于亲和取代反应(nucleophilic substitution),采用 ¹⁸F 对于骨架

化合物和其衍生物的标记均采用多步方法来完成。按照已经报道 ¹⁸F 标记 4-苯氨基喹唑啉和衍生物位置的不同,将标记方法基本分成两类(见图 2)。¹⁸F 在 4-苯氨基可以标记的位置:X1, X2, X3, X4 和 ¹⁸F 在喹唑啉上可以标记的位置:R6, R7。

先用 ^{18}F 标记苯氨基,然后将 ^{18}F 标记化合物与喹唑啉或衍生物进行连接

最典型的是 Bonasera 和 Abourbeh 等报道的 ^{18}F -ML01、 ^{18}F ML04 和 ^{18}F ML05^[10-13],还有 Lappchen 等报道的 ^{18}F 标记的 ^{18}F Gefitinib 就是采用这种方法合成的^[14]。该方法首先在苯环上引入 $-\text{NO}_2$ 基团或三氟甲磺酸脂作为离去基团,获得 ^{18}F 标记苯基后与喹唑啉或其衍生物连接。该类方法优点在于标记在苯环上的 ^{18}F 离子不容易脱离、获得的产物比活度高。从报道的方法上来看,多数学者选择 $-\text{NO}_2$ 作为离去基团。但是其明显的不足在于采用该类标记方法需要多步反应才能完成,中间产物需要分离,合成时间一般需要 120 分钟,标记率均小于 15%。所以,这种方法明显缺乏临床实用性。

4.2 ^{18}F 标记喹唑啉或其衍生物,然后与苯胺或其衍生物进行连接

Kobus 和 Chen 等人最近报道采用该类方法^[15,16]。首先用 ^{18}F 标记乙基,然后将 ^{18}F 乙基与喹唑啉 7 位基团或 6 位基团连接。也有报道采用在 7 位引入三氟甲磺酸作为离去基团标记喹唑啉后再与苯氨基连接。比如: ^{18}F ML-9、 ^{18}F ML10 等的合成方法。将这些标记方法获得的标记物经过分离然后再得到最终产物。这种标记方法获得最终产物的标记率 20% 左右(校正后),合成总时间仍然接近 120 分钟。

Dissoki 和 Seimille 等人在 4- 苯氨基 - 喹唑啉的 7 位接上与 PEG 连接的三氟甲磺酸离去基团^[17,18],将 ^{18}F 标记到 4- 苯氨基 - 喹唑啉后再对整个分子进行修饰。该方法校正后的标记率达到 13-32%。Pantaleo 等人在 4- 苯氨基 - 喹唑啉 6 位引入 PEG 基团^[19],通过两步将 ^{18}F 标记在 7 位基团上。该示踪剂提高可溶性、稳定性,但是仍然需要两步或多步反应才能获得最终产物。整体合成时间仍然超过 90 分钟。这些方法基本的特点是采用两步或两步以上的步骤,中间产物需要分离来合成最终产

物。

总体来看,这类标记方法仍然存在合成过程复杂(多步反应)、合成时间长(中间产物需要分离)、合成效率低。缺乏临床实用性等固有的缺陷。

4.3 ^{18}F 标记 4- 苯氨基 - 喹唑啉类示踪剂生物特性和动物实验结果

表 1 是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂不同示踪剂在体外、动物实验和人体初步研究的结果。可以看出不同作者在 ^{11}C PD153035 体外研究的结果基本一致,但是在体内研究存在一些差异。多数研究者报道的结果与 Fredriksson 研究的结果基本一致^[7]。还有学者指出,PD153035 与临床实际使用的靶向治疗药物之间的结构差异很大,并不能代表实际临床使用药物的实际情况。尽管 ^{11}C PD153035 不适合作为 EGFR TK 抑制剂示踪剂,但是它对于研究新一代 EGFR TK 抑制剂示踪剂具有参考价值。Bonasera 等人的研究结果表明 ^{18}F ML01 在动物体内清除比较快,在肿瘤中摄取低,在 30 分钟时肿瘤与本底比值仅仅 0.60 左右^[9]。 ^{18}F ML01 在动物体内分布类似于 ^{11}C PD153035。因此,作者认为 ^{18}F ML01 并不适合作为 PET 的示踪剂。 ^{18}F ML04 由于对 6 位基团进行修饰,在肝脏的摄取明显低于 ^{18}F ML01,并且显著提高肿瘤与本底的比值^[12]。在注射后 3 小时肿瘤与本底的比值超过 1 倍。很多学者认为 ^{18}F ML04 最有潜力成为 PET 的示踪剂。Su 报道 ^{18}F Gefitinib 在无瘤裸鼠分布特征是注射后 5 分钟肝脏有 30% 浓聚,并且胆道开始分泌 ^{18}F Gefitinib^[13]。在种植 H3255、H19、U87、U87-EGFR 细胞株裸鼠上,注射 ^{18}F Gefitinib 后 2 小时肿瘤标准摄取值(Standardized Uptake Values, SUV) 分别为 0.22 ± 0.09 、 0.75 ± 0.15 、 0.10 ± 0.14 、 0.05 和 0.14 ± 0.06 。表明 ^{18}F Gefitinib 在动物体内具有快速排泄。但是作者在黑长尾猴研究发现,注射 ^{18}F Gefitinib 后肝脏摄取在 30-40 分钟达到高峰,这说明 ^{18}F Gefitinib 在不同动物体

表 1 EGFR TK 抑制剂不同示踪剂在体外、动物实验和人体初步研究的结果

Table 1 The pilot results of different tracers of EGFR TK inhibitors in vitro, in animal experiments and in human body

	EGFR in vitro experiment		Preclinical animal research		Human studies	Other
	Cell	IC50	Cell line and animals	Tracer uptake peak		
^{11}C PD153035 ^[4,6]	MDA-MB-468	29pM	mice, SH-SY5Y	10 minutes tumor uptake 0.3%	Reach the peak 10minutes	High liver uptake
^{18}F ML01 ^[9]	A431	0.2-3.8nM	nude mice, A431	10 minutes	Rapid in vivo excretion	
^{11}C ML03 ^[19,21]	A431	0.037 nM	mice, A431	15minutes tumor uptake 0.1%		High liver uptak
^{18}F FEQA	A431					low liver uptak
^{18}F ML04 ^[11]	A431 MDA-MB-468 PC10	4-8 nM 1-5 nM5-10 nM	nude mice, U87MG.wt EGFR	3hour tumor uptake 0.1%tumor-backgrond1.13		
^{18}F Gefitinib ^[13]	A431	20 nM	nude mice, U87MG.wt EGFR	5 minutes reach the peak. tumor SUV is less than 1 (2 hours)		
^{18}F ML09 ^[15]	A431	5 nM				
^{11}C Erlotinib			nude mice, A549	1 hour ,tumor1.6%		

内代谢存在差异。Pantaleo 等人动物研究的结果表明对 7 位基团进行 PEG 修饰后并没有提高肿瘤的摄取率。 $^{[11]}\text{C}$ ML03 注射到小鼠 15 分钟时肿瘤摄取 0.09%, 肿瘤组织与本底比值 0.54, 在 1 小时时靶与本底比值接近 1^[20,21]。 $^{[11]}\text{C}$ ML03 仍然存在在体内快速排泄问题, 而且在肿瘤组织的摄取并不高。 $^{[11]}\text{C}$ Erlotinib 注射后 1 小时在 A549, NCI358 和 HCC827 肿瘤细胞中摄取分别为: 1.62%、0.69%和 3.66%^[12]。

$^{[18]}\text{F}$ ML04 与 $^{[18]}\text{F}$ ML01、 $^{[11]}\text{C}$ ML03、 $^{[18]}\text{F}$ Gefitinib 等不同之处在于前者是不可逆型抑制剂。也有学者认为采用不可逆型抑制剂能够提高示踪剂在肿瘤细胞的滞留, 从而改善肿瘤靶与本底比值^[12]。

综上所述, 可以看出 ^{18}F 标记 4- 苯氨基 - 喹唑啉类主要采用两步或多部标记方法。在对 6 位基团和 7 位基团修饰后明显提高肿瘤摄取率, 降低肝脏等组织本底。 $^{[11]}\text{C}$ PD153035、 $^{[18]}\text{F}$ ML01 在体内存在快速代谢。尽管 $^{[11]}\text{C}$ ML03、 $^{[18]}\text{F}$ Gefitinib、 $^{[11]}\text{C}$ Iressa 在体内仍然存在快速代谢, 以及肿瘤靶与本底比值较低的问题, 但是这些示踪剂与实际原型药物的结构相同或比较接近能够正式反映药物在体内的动态过程。 $^{[18]}\text{F}$ ML04 在体内相对稳定、靶与本底比值高, 被看作是最有希望成为 EGFR TK 抑制剂示踪剂^[22]。

参考文献(References)

- 康从民, 代英杰, 王巧燕, 等. 小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(10): 1170
- Kang Cong-min, Dai Ying-jie, Wang Qiao-yan, et al. Small-molecule inhibitors of protein tyrosine kinases and their mechanisms of action [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2013, 22(10): 1170
- 姜梦, 刘丹, 兰帅鹏, 等. 喹唑啉类蛋白酪氨酸激酶抑制剂的研究进展 [J]. 化学试剂, 2013, 04: 333-346
- Jiang Meng, Liu Dan, Lan Shuai-peng, et al. The progress Quinoline protein tyrosine kinase inhibitors [J]. Chemical Reagents, 2013, 04: 333-346
- Hidekazu Suzuki, Tomonori Hirashima, Norio Okamoto, et al. The relationship between tyrosine kinase inhibitor therapy and overall survival in patients with non-small cell lung cancer carrying EGFR mutations [J]. Chinese Journal of Cancer Chin J Cancer, 2013, 32(3): 136-140
- Robinson KW, Sandler AB. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Difference in Efficacy and Resistance[J]. Curr Oncol Rep, 2013
- Bos M, Mendelsohn J, Kim Y.M, et al. PD153035, a tyrosine kinase inhibitor, prevents epidermal growth factor receptor activation and inhibits growth of cancer cells in a receptor number-dependent manner[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3: 2099-2106
- Fredriksson A, Johnstrom P, Thorell J.O, et al. .In vivo evaluation of the biodistribution of ^{11}C -labeled PD153035 in rats without and with neuroblastoma implants[J]. Life Sci, 1999, 65(2): 165-174
- Liu N, Li M, Li X, et al. PET-based biodistribution and radiation dosimetry of epidermal growth factor receptor-selective tracer ^{11}C -PD153035 in humans[J]. J Nucl Med, 2009, 2: 303-308
- VanBrocklin HF, Lim JK, Coffing SL, et al. Anilinoquinazoline: screening epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for potential tumor imaging probes[J]. J Med Chem, 2005, 48: 7445-7456
- Cruz-López O, Conejo-García A, Núñez MC, et al. Novel substituted quinazolines for potent EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. Curr Med Chem, 2011, 18: 943-963
- Bonasera TA, Ortu G, Rozen Y, et al. Potential ^{18}F -labeled biomarkers for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase [J]. Nucl Med Biol, 2001, 28: 359-374
- Fry DW, Bridges AJ, Deny WA, et al. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95: 12022-12027
- Dissoki S, Laky D, Mishani E, et al. Fluorine-18 labeling of ML04 -presently the most promising irreversible inhibitor candidate for visualization of EGFR in cancer [J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2006, 49: 533-543
- Mishani Eyal, Abourbeh Galith, Eiblmaier Martin, et al. Imaging of EGFR and EGFR Tyrosine Kinase Overexpression in Tumors by Nuclear Medicine Modalities [J]. Current Pharmaceutical Design, 2008, 14: 2983-2998
- Läppchen T, Vlaming ML, Custers E, et al. Automated synthesis of ^{18}F gefitinib on a modular system[J]. Appl Radiat Isot., 2012, 1: 205-209
- Chen Yu-rong, Feng Man, Li Shi-lei, et al. Synthesis and evaluation of novel F-18 labeled 4-aminoquinazoline derivatives: Potential PET imaging agents for tumor detection [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22: 4745-4749
- Dissoki Samar, Aviv Yoel, Laky Desideriu, et al. The effect of the ^{18}F -PEG group on tracer qualification of [4- (phenylamino) -quinazoline-6-YL]-amide moiety-An EGFR putative irreversible inhibitor[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2007, 65: 1140-1151
- Kobus D, Giesen Y, Ullrich R, et al. A fully automated two-step synthesis of an ^{18}F -labelled tyrosinekinase inhibitorfor EGFR kinase activity imaging in tumors [J]. Applied Radiation and Isotopes, 2009, 67: 1977-1984
- Seimbille Y, Phelps ME, Czernin J, et al. Fluorine-18 labeling of 6, 7-disubstituted anilinoquinazoline derivatives for positron emission tomography (PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of ^{18}F -Iressa and related molecular probes [J]. J Labelled Compd Radiopharm, 2005, 48: 829-843
- Pantaleo Maria A, Mishani Eyal, Nanni Cristina, et al. Evaluation of Modified PEG-Anilinoquinazoline Derivatives as Potential Agents for EGFR Imaging in Cancer by Small Animal PET [J]. Mol Imaging Biol, 2010, 12: 616-625
- Ortu G, Ben-David B, Rozen Y, et al. Labeled EGFR-TK irreversible inhibitor (ML03): in vitro and in vivo properties, potential as PET biomarker for cancer and feasibility as anticancer drug [J]. Int J Cancer, 2002, 101: 360-370
- Wang JQ, Gao M, Miller KD, et al. Synthesis of ^{11}C Iressa as a new potential PET cancer imaging agent for epidermal growth factor receptortyrosine kinase[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16: 4102-4106
- Kim SM, Kwon OJ, Hong YK, et al. Activation of IL-6R/JAK1/S TAT3 signaling induces De Novo resistance to irreversible EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer with T790M resistance mutation[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(10): 2254-2264