

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2024.10.1.13>

Development of Benzothiazole-Based Boron and Fluorine Complex for Boron Neutron Capture Therapy

Soyeon Kim^{1*}, Iqra Bibi^{2,3}, Jung Young Kim^{2,3}, Ji-Ae Park^{2,3}

¹Leading Research Center of Total Solution for Osteoporosis Treatment, Chonnam National University, Yeosu 59626, Korea

²Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences (KIRAMS), Seoul 01812, Korea

³University of Science and Technology (UST), 217, Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34113, Korea

ABSTRACT

Boron neutron capture therapy (BNCT) represents a cutting-edge approach in cancer treatment, offering a promising avenue to enhance cure rates for patients resistant to conventional therapies. A critical factor for successful BNCT is the development of boron drugs with exceptional tumor selectivity. In this study, we synthesized a novel benzothiazole derivative, potassium (4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2,6-difluorophenyl) trifluoroborate (B13), incorporating boron and fluorine. Following its synthesis, we radiolabeled the drug with ¹⁸F via a ¹⁹F/¹⁸F isotope exchange reaction, producing ¹⁸F-B13 with good radiochemical purity and yield. Notably, the radiotracer demonstrated significant uptake in U87MG tumors, as evidenced by PET imaging. Biodistribution analysis revealed a substantial accumulation of boron (4 ppm) in U87MG tumors 1h post-intravenous injection. Moreover, it showcased significant tumor/muscle ratios (2.04) 2 h post-injection. While the tumor selectivity of B13 did not meet the stringent standards for BNCT, its potential as a BNCT tracer remains promising. Notably, the tumor/muscle ratio remained elevated up to two hours post-injection, suggesting future avenues for optimization and clinical translation.

Key Words: Boron neutron capture therapy, ¹⁸F labeling, Boron drugs, PET

Introduction

붕소중성자포획치료법(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)은 중성자와 붕소약물의 핵반응에 의해 생성된 알파입자(He²⁺)와 리튬입자(Li⁺)를 이용하여 종양세포만을 선별적으로 파괴하는 정밀치료요법이다(1-3). 두경부암, 폐암 등의 난치암 치료에 새로운 기술로 주목받고 있는 BNCT는

중성자빔과 감응하는 붕소의약품의 사용이 필수적이며, 붕소의약품의 종양 표적능과 생체 분포에 따라 그 효과가 좌우된다(4, 5). 성공적인 BNCT를 위한 붕소의약품은 높은 종양 선택성 (>20 ~ 35 μg ¹⁰B/g tumor) 이외에도 낮은 독성, 생체 내 높은 안정성 등의 조건을 갖추어야 한다(6, 7).

현재까지 임상에서 가장 널리 사용되고 있는 붕소의약품은 타이로신 유도체인 BPA (borono-L-phenylalanine)

Received: April 17, 2024 / Revised: April 27, 2024 / Accepted: May 10, 2024

Corresponding Author: Soyeon Kim, Leading Research Center of Total Solution for Osteoporosis Treatment, Chonnam National University, 50 Daehakro, Yeosu 59626, Korea
Tel: +82-61-659-7871, Fax: +82-504-189-2545, E-mail: ksy0188@jnu.ac.kr

Copyright©2024 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

로 정상세포에 비해 성장속도가 빠른 종양세포가 아미노산 수용체를 과다 발현시키는 체내 환경에서 아미노산 운반체(L-type amino acid transporter 1, LAT-1)를 통해 능동적으로 세포 내로 들어간다(8, 9). 그리고, BPA의 벤젠 고리에 방사성불소(^{18}F)를 도입한 ^{18}F -BPA (4-Borono-2- ^{18}F fluoro-L-phenylalanine)를 이용하여 BPA의 체내 분포를 PET(positron emission tomography)영상으로 확인하고 이를 BNCT계획에 이용한다(10, 11).

그러나, BPA는 체내 배출 속도가 빨라 종양 머무름 시간이 짧고 체내 안정성이 낮은 문제가 있다(4). 또한 체내에 존재하는 낮은 농도의 H_2O_2 환경에서 탈붕소화로 분해되어 종양 선택성이 저하될 가능성이 있다(12). H_2O_2 환경에서 benzenboronic acid의 탈붕소화는 친전자성 치환 반응에 의한 것으로, ^{18}F -BPA와 같이 meta-위치에 F-치환기가 있는 경우에 탈붕소화 반응이 더 느려진다는 보고가 있고(13), 따라서 분자 구조가 다른 ^{18}F -BPA가 BPA의 체내 분포를 정확하게 보여줄 수 없다는 의견이 있다(10). 그러므로, 종양 선택성을 향상시키기 위한 생체 내 안정성이 높은 붕소의약품의 개발과 치료의약품과 진단의약품의 분자구조가 동일한 붕소의약품의 개발이 필요하다.

본 연구에서는 상기 언급된 BPA의 문제점을 극복할 수 있는 새로운 형태의 BNCT 의약품인 벤조사이아졸 기반의 붕소-불소 화합물, B13에 대해 연구하였다. 벤조사이아졸은 종양 선택성이 있는 헤테로고리화합물로 항염증, 항암 효과 등에 대한 많은 연구가 보고되어 있다(14, 15). 벤조사이아졸 유도체에 붕소와 불소를 포함하는 B13은 BNCT 의약품으로 사용될 수 있을 뿐만 아니라 방사성 불소를 표지하면 진단용 방사성의약품으로 사용할 수 있어, 치료/진단의약품이 동일한 분자구조를 가지는 구조로 개발이 가능하다. 따라서 본 연구팀은 벤조사이아졸 기반의 붕소-불소 화합물, B13 및 방사성불소가 표지된 ^{18}F -B13을 합성하고 BNCT 의약품으로서 활용 가능성을 평가해 보았다.

Materials and Methods

General remarks

모든 화학물질 및 용매는 Sigma-Aldrich에서 구입하여 정제 없이 사용하였다. 초 순수 물이 모든 실험에 사용되었

다. ^{18}F 정제에는 Sep-Pak® Light Plus QMA Cartridge (part no. WAT023525)를 사용하였다. 합성 화합물, B13의 순도 분석은 고성능 액체 크로마토그래피 (high performance liquid chromatography, HPLC, Waters)를 이용하여 이루어졌고, 칼럼은 XTerra® Shield RP18 (OBDTM Prep Column, 125Å, 10 µm, 10 mm × 250 mm)을 사용하였으며, 이동상 A (0.1% TFA in water)와 이동상 B (0.1% TFA in acetonitrile)를 다음의 농도구배로 1 mL/min으로 흘러주었다; gradient, 3% B to 10% B in 15 min, 10% B to 75% B in 10 min, 75% B to 95% B in 10 min. 질량 분석은 전기분무 이온화 질량 분광계(electrospray ionization mass spectrometer, ESI-MS, Thermo Scientific, ISQ-EM)을 이용하여 이루어졌고, 모든 동물실험은 한국원자력의학원 동물윤리위원회 승인 (KIRAMS 2022-0145) 지침에 따라 수행되었다.

Synthesis and Characterization

2-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]thiazole (2).

Pressure flask에 4-bromo-3,5-difluoro-benzaldehyde (1, 4.80 g, 21.7 mmol)와 2-aminobenzenethiol (2.72 g, 21.7 mmol)를 DMSO (50 mL)에 첨가하여 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 상온까지 식히고, filter 하여 모은 반응물을 물로 씻어낸 후 (20 mL × 3), 2, 6.50 g (yellow solid, 91.8%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.50-7.62 (m, 2H); ESI-Mass m/z 327.7[M+H] $^+$.

2-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]thiazole (3).

$\text{N}_2(\text{g})$ 하에서 2-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]thiazole (2, 6.00 g, 18.4 mmol)을 dioxane (100 mL)에 녹이고, bis(pinacolato)diboron (9.34 g, 36.8 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.50 g, 1.84 mmol), KOAc (5.42 g, 55.19 mmol)를 첨가한 후 80°C에서 16시간 동안 교반 하였다. 상기 반응물을 filter 후, filtrate를 농축하고 Silica-gel column chromatography (SiO $_2$, Petroleum ether/EtOAc = 100/0 ~ 10/1)를 수행하여 3, 4.50 g (white solid, 65.5%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 1.41 (s, 12H).

Potassium [4-(1,3-benzo[d]thiazol-2-yl)-2,6-difluorophenyl]trifluoroborate (B13).

2-(3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]thiazole (3, 3.5 g, 9.38 mmol)을 MeOH (70 mL)에 녹이고, KHF_2 (3 M solution, 12.50 mL, 37.5 mmol) 첨가 후, 25°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 후 혼합물을 농축하여 물(50 ml \times 2) 과 methyl tert-butyl ether (30 mL \times 2) 로 씻어내었다. 상기 반응물을 DMF (150 mL)에 녹여 녹지 않는 물질은 filter 하여 제거하고 filtrate 는 농축하여 DCM (20 mL \times 4), DCM/DMF (20 mL, 6/1 (v/v)) 로 씻어내어 98%의 순도로 **B13**, 0.51 g (white solid, 16.5%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ 101.38(s), 132.63 (d, $J = 11.3$ Hz); ESI-Mass m/z 314.0 [M].

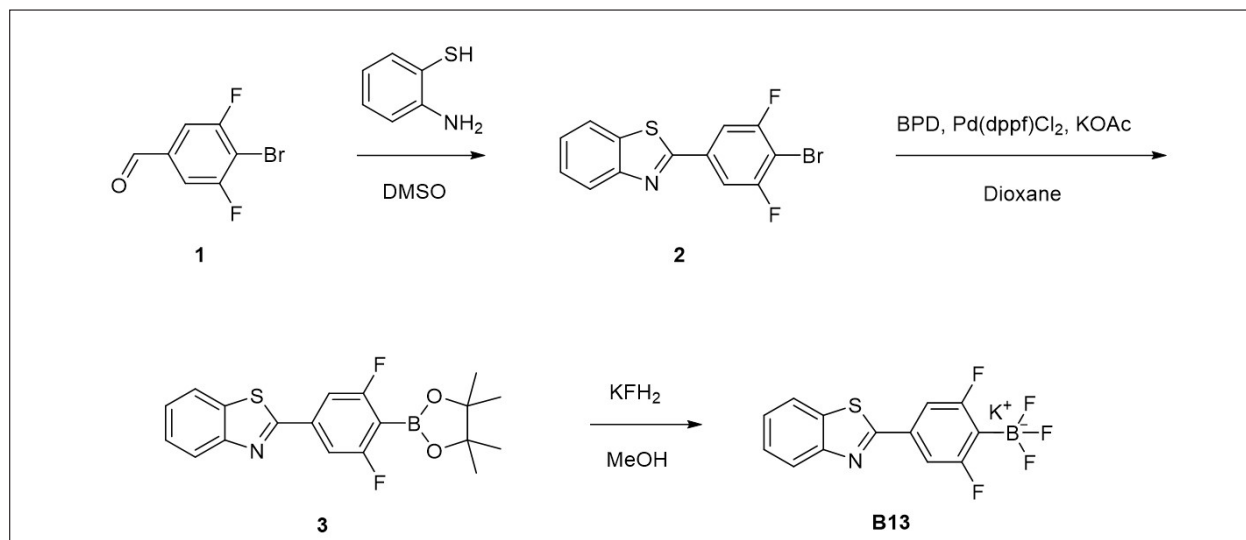
Radiochemical synthesis of ^{18}F -B13.

^{18}F -fluoride는 한국원자력의학원 사이클로트론 (PETtraceTM 16.5 MeV GE Healthcare, WI, USA)에서

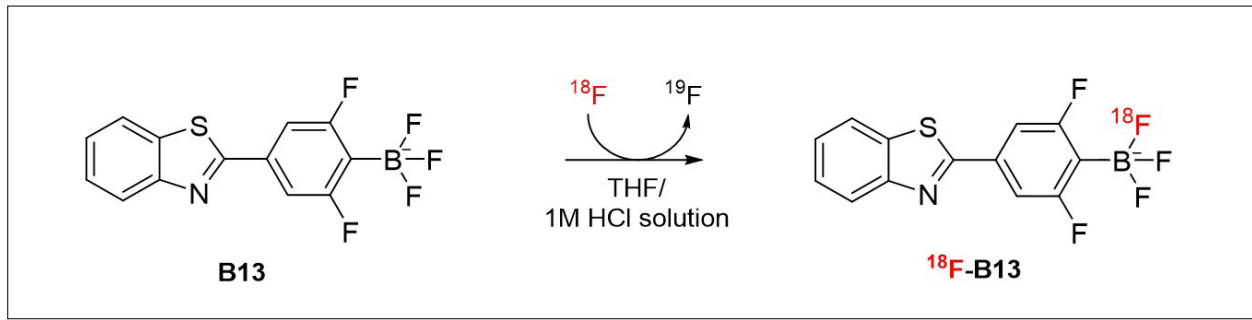
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ 핵반응에 의해 생성되었다. ^{18}F -fluoride를 정제하기 위해 Sep-Pak[®] Waters AccellTM Plus QMA cartridge에 aqueous potassium carbonate (0.5 M, 10 mL)와 Milli-Q water (15 mL)을 천천히 통과시켜 준비한다. 전처리된 QMA 카트리지에 ^{18}F , ^{18}O 혼합액(1 mL)을 주입하고 Kryptofix 2.2.2 용액(1 mL)을 주입하여 ^{18}F -fluoride/K2.2.2을 추출해낸다. ACN을 소량씩 첨가하며 100°C 에서 질소 가스를 이용하여 ^{18}F -fluoride/K2.2.2을 공비증류로 건조시킨다. B13의 방사성 표지 반응은 $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ 동위원소 교환 반응 (isotope exchange)을 이용하였으며, 이전 발표된 문헌에 기술된 기법을 참고하여 합성하였다(16, 17). B13 (1 mg)을 THF (50 μL)와 1 M HCl (15 μL)에 녹여, pH를 2로 맞추고, ^{18}F -fluoride (703 MBq)에 첨가 후, 85°C 에서 15분간 반응시키고, 5% NH_4OH (2 mL) 수용액을 첨가하여 반응을 종료시킨다. 10 mL EtOH 과 10 mL water를 통과시켜 전처리한 C18 Sep-Pak[®] cartridge에 상기 반응물을 첨가하고 EtOH을 흘려주어 free ^{18}F -fluoride가 제거된 ^{18}F -B13을 95% 이상 순도로 얻었다(Figure 2). 방사화학적 순도는 aluminum TLC에 반응물 용액 (1 μL) 점적 후, ACN : water = 95 : 5 용액에 전개하여 radio-TLC 스캐너로 분석하였다.

In vivo PET/CT

4~6주령의 male BALB/c 누드마우스의 허벅지에 5×10^6 의 U87MG 세포를 피하주사 하였다. 종양의 부피가 5



Scheme 1. Synthesis of B13.



Scheme 2. Radiosynthesis of ^{18}F -B13.

~ 7 mm가 되었을 때 연구에 이용하였다. 2%의 이소플루란 흡입마취를 한 종양모델에 ^{18}F -B13 (200 μCi , 7.4 MBq)를 꼬리 정맥으로 주사한 후 PET/CT (nanoScan®, Mediso Medical Imaging Systems, Hungary) 영상을 획득하였다 (n = 2). 0 ~ 60 분, 90 ~ 120 분까지 영상을 획득하고 10분 간격으로 데이터를 얻어 3D-OSEM (three-dimensional ordered subset expectation maximization) 방법을 이용하여 영상을 재구성하였다.

In vivo biodistribution of BNCT drugs

4~6주령의 male BALB/c 누드마우스의 허벅지에 5×10^6 의 U87MG 세포를 피하주사 하였다. 종양의 부피가 0.5 ~ 0.7 cm가 되었을 때 연구에 이용하였다. B13 (14 mg)을 용매(DMSO 20 μL , Tween80 20 μL , saline 160 μL)에 녹여 마우스(male, 6W, 25 g BW)에 복강주사(i.p.) 하였다 (n = 2). 주사 후 1 시간과 2시간에 혈액과 종양을 적출하여 유도 결합 플라즈마 질량 분석(Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)으로 붕소의 양을 측정하였다. 검량선은 3, 5, 10, 20, 40, 60 ppb B를 이용하여 그렸고, 샘플과 모든 표준 용액에 10 ppb Y (Yttrium)의 내부 표준용액을 넣어 분석하였으며 장비는 ICP-MS (NexION 350D, Perkin Elmer)를 사용하였다.

Results and Discussion

방사성 불소 표지는 $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ 동위원소 교환 반응(isotope exchange)을 이용하였으며, pH 1.5 ~ 3 정도의 산성 조건에서 다양한 전구체와 사이클로트론에서 생성된 수화 상태의

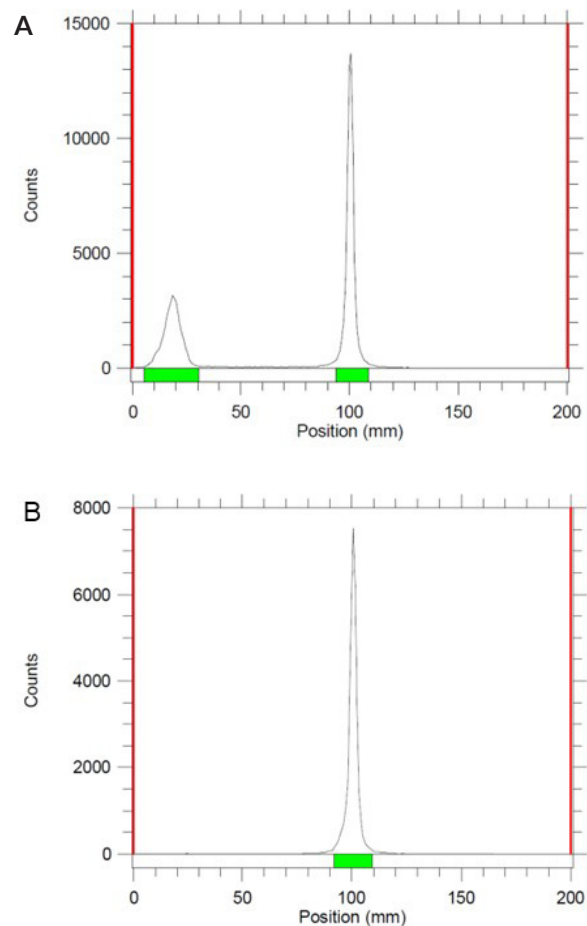


Figure 1. The radiochemical purity analysis obtained by radio-TLC-scanner: (A) ^{18}F -B13 (crude), and (B) ^{18}F -B13 (purified). The elution solvent used was ACN : Water = 95 : 5.

^{18}F -fluoride ion을 이용하여 반응이 일어난다고 보고되어 있다(16, 17). ^{18}F -B13은 사이클로트론에서 생성된 ^{18}F -fluoride를 이용하여 Scheme 2에 요약된 데로 합성되었고, 방사화

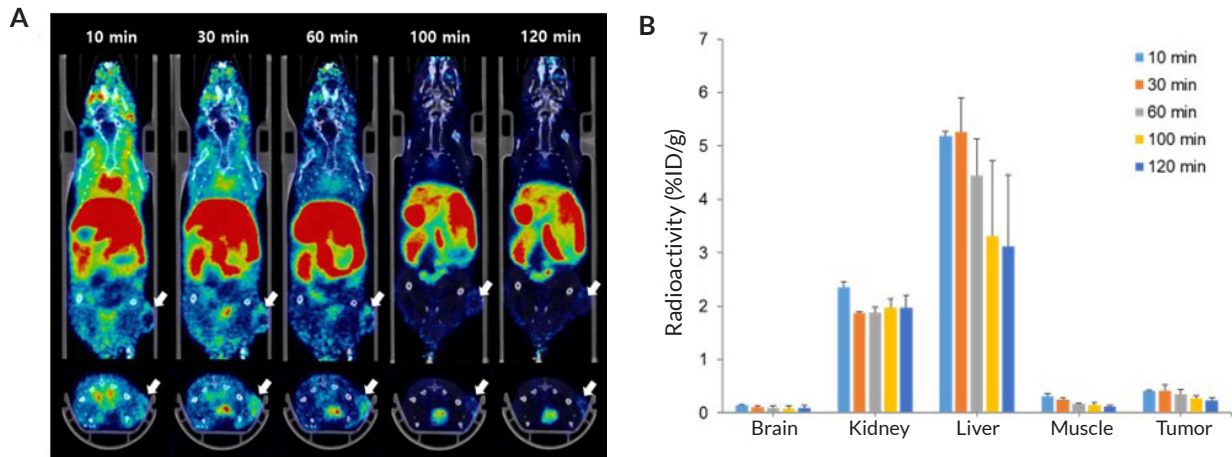


Figure 2. PET imaging and biodistribution data of ^{18}F -B13. (A) Coronal (top) and axial (bottom) PET images of U87MG tumor-bearing mice at 10, 30, 60, 100, and 120 min after ^{18}F -B13 intravenous injection. White arrows indicate tumor sites. (B) Quantitative analysis of ^{18}F -B13 uptake in the brain, kidney, liver, muscle, and tumor derived from small-animal PET imaging.

학적 수율은 25%, 방사화학적 순도는 95% 였다(Figure 1). 카트리지 통과 직후 측정된 specific activity는 41.3 MBq/mg으로 계산되었다.

Figure 2은 피하 종양 모델에 ^{18}F -B13을 꼬리정맥 주사 후, 2시간까지 얻은 PET/CT 영상과 뇌, 신장, 간, 근육, 종양에서의 ROI 분석 결과이다. 그리고 2시간의 PET 촬영 시간 동안 뼈에 ^{18}F 가 섭취되는 탈불소화 현상이 관찰되지 않았으므로 ^{18}F -B결합이 안정적으로 유지되었고 PET 영상을 얻기에 적합하다는 것을 보여 주었다.

^{18}F -B13의 Brain신호는 주사 후 10분, 0.15 ± 0.01 ; 30분, 0.11 ± 0.02 ; 60분, 0.10 ± 0.04 ; 100분, 0.09 ± 0.05 ; 120분, 0.09 ± 0.05 %ID/g으로, 주사 후 30분에 가장 높은 신호를 보였다. Kidney는 주사 후 10분, 2.36 ± 0.11 ; 30분, 1.87 ± 0.03 ; 60분, 1.88 ± 0.10 ; 100분, 1.97 ± 0.18 ; 120분, 1.98 ± 0.22 %ID/g으로, 주사 직후에 높은 신호가 2시간까지 유지되는 경향을 보여주었다. Liver에서는 주사 후 10분, 5.18 ± 0.10 ; 30분, 5.26 ± 0.64 ; 60분, 4.45 ± 0.69 ; 100분, 3.31 ± 1.41 ; 120분, 3.12 ± 1.34 %ID/g으로 30분에 가장 높았고 점차 감소하는 경향을 보였다. Muscle에서는 주사 후 10분, 0.31 ± 0.05 ; 60분, 0.18 ± 0.00 ; 120분, 0.12 ± 0.03 %ID/g으로 주사 이후 지속적으로 감소하는 경향을 보였다. Tumor는 주사 후 10분, 0.42 ± 0.00 ; 30분, 0.42 ± 0.11 ; 60분, 0.35 ± 0.09 ; 100분, 0.27 ± 0.05 ; 120분, 0.24 ± 0.04 %ID/g으로 주사

이후 지속적으로 감소하는 경향을 보였다. BNCT 의약품으로서의 성능을 평가하기 위해서는 종양에서 기준 이상의 약물농도도 중요하지만, 종양/정상조직의 비율 또한 중요하다. 정상세포에 비해 종양세포에 더 높은 비율로 방사성약물이 축적되었을 때 중성자를 조사하여 정상 세포의 피해를 최소화 하면서 종양세포를 치료하기 위함이다. 이상적으로는 종양/정상조직의 비율이 3 이상인 것이 가장 효과적이다(18, 19). PET 영상으로 확인한 ^{18}F -B13의 tumor/muscle의 비는 주사 후 10분, 1.36; 30분, 1.66; 60분, 1.94; 100분, 1.88; 120분, 2.08로 점차적으로 증가하였다. 이는 B13을 BNCT 의약품으로 활용 가능성을 보여주는 결과이며 약물 용량을 늘리거나 더 긴 시간 동안 붕소 농도를 추적하는 등의 최적화 과정을 통해 BNCT의 효과를 증가시킬 수 있는 노력이 필요하다.

종양에 충분한 양의 ^{18}F -B13이 축적되지 못한 것은 종양 일부의 저산소증으로, 종양 내에 방사성물질이 고르게 분포되지 못했기 때문으로 예상된다. 또한, 낮은 방사화학적 수율(25%)로 인해 과량의 전구체가 같이 주입되어 표지 물질과 특이적인 수용체의 반응이 억제되는 효과가 있었을 것으로 예상된다(20, 21). 이러한 현상을 극복하기 위해 표지 반응에 사용하는 전구체 양을 줄여 방사화학적 수율을 높이면 종양 표적능을 증가시킬 수 있을 것이다. 벤조사이아졸 유도체는 아릴 탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor)를 통해 세포 내로 들어간다고 알려져 있다(22).

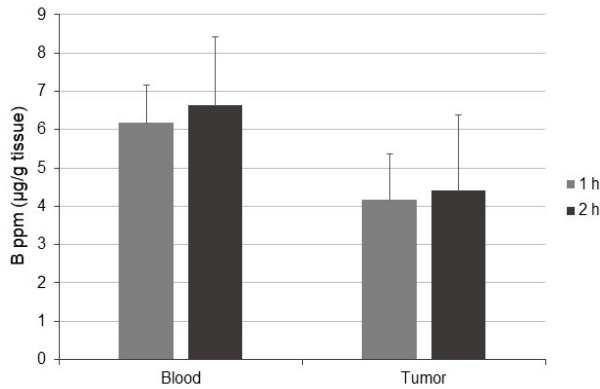


Figure 3. Boron concentrations in organs of U87MG tumor-bearing mice 1 and 2 hours after intraperitoneal injection of 500 mg/kg dose of B13.

Figure 3은 피하 종양 모델에 500 mg/kg으로 B13을 복강 주사(i.p.)한 후, 1 시간, 2 시간에 혈액과 종양에 존재하는 붕소농도를 나타낸다. 주사 후 1시간의 붕소농도는 blood, 6.17 ± 0.99 ; tumor, 4.16 ± 1.99 µg/g이었고, 2 시간 쯤의 붕소농도는 blood, 6.63 ± 1.79 ; tumor, 4.41 ± 1.99 µg/g으로 주사 후 1시간에 비해 2시간에 혈액과 종양에 존재하는 붕소 약물의 농도가 증가하였다. 비록 B13이 BNCT 의약품으로 사용되기 위해서 요구되는 종양의 붕소 농도(20-35 µg/g)에는 부족하였지만 주사량, 주사방법, 주사간격 등의 조건 최적화 및 더 긴 시간 동안의 관찰을 통한 성능 개선 가능성을 확인하였다.

붕소 원자는 불소와 열역학적으로 안정적인 유기금속결합을 형성하는 것으로 알려져 있어, 최근 방사화학분야에서는 유기붕소화합물을 다양한 방향족 ^{18}F 화합물을 합성하는 효율적인 전구체로써 사용하고 있다(23-25). 특히 본 연구에서 사용된 $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ 동위원소 교환 반응은 반응 조건이 까다롭지 않고, 표지 반응 전/후의 물질의 구조가 동일하여 표지 이후 물질이 표지 이전 물질의 특징을 그대로 반영할 수 있다는 장점이 있다. 이를 활용하면 방사성 불소가 표지된 진단용 붕소의약품과 동일한 구조식의 치료용 의약품을 BNCT에서 이용할 수 있게 된다.

비록 B13의 종양 선택성이 BNCT의 기준을 만족시키지는 못했지만, tumor/muscle비율이 주사 후 2시간까지 유지되는 경향으로 보아 향후 BNCT 의약품으로의 활용을 위해 조건 최적화 연구가 필요해 보인다(26-28).

Conclusion

성공적인 BNCT를 위해서는 종양선택성이 높은 붕소의약품뿐만 아니라 이의 체내 동태를 영상으로 제시할 수 있는 동일한 구조의 진단용 의약품의 개발이 필수적이다. 본 연구에서는 붕소와 불소가 함유된 새로운 벤조시아아졸 유도체를 설계 및 합성하였고, 종양 모델을 이용한 생체 내 분포 확인 실험을 수행하였다. 방사성 표지는 $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ 동위원소 교환 반응에 의해 이루어졌고, 이는 방사성 표지 전, 후 동일한 구조를 유지할 수 있어 기존의 BPA가 가지던 문제점을 극복할 수 있었다. 향후 구조개선 및 조건 최적화 연구를 통해 B13의 성능을 개선하면 BNCT 의약품으로 활용 가능할 것이다.

Acknowledgments

이 논문은 한국연구재단 학문후속세대양성 지원사업(2021R1A6A3A01086709)과 과학기술정보통신부 한국원자력의학원 연구 운영비 지원사업(50462-2024)의 지원에 의하여 이루어졌으며 다른 이해 관계는 없음을 밝힙니다.

References

- Coghi P, Li J, Hosmane NS, Zhu Y. Next generation of boron neutron capture therapy (BNCT) agents for cancer treatment. *Med Res Rev* 2023;43(5):1809-30.
- Barth RF, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Commun* 2018;38:1-5.
- Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, Kuligina EV. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Commun* 2020;40(9):406-21.
- Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):3987-4002.
- Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, Salli E, Kortensniemi M, Uusi-Simola J, Välimäki P, Mäkitie A, M. Seppänen, Minn H, Revitzer H, Kouri M, Kotiluoto P, Serén T, Auterinen I, Savolainen S, Joensuu H. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):e67-75.
- Nedunchezian K, Aswath N, Thiruppathy M, Thirugnanamurthy S. Boron neutron capture therapy-a literature

- review. *JCDR* 2016;10(12):ZE01.
- Barth RF, H Vicente M, Harling OK, Kiger WS, Riley KJ, Binns PJ, Wagner FM, Suzuki M, Aihara T, Kato I, Kawabata S. Current status of boron neutron capture therapy of high-grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:1-21.
 - Wittig A, Sauerwein WA, Coderre JA, Coderre JA. Mechanisms of transport of p-borono-phenylalanine through the cell membrane in vitro. *Radiat Res* 2000;153(2):173-80.
 - Detta A, Cruickshank GS. L-amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors. *Cancer Res* 2009;69(5):2126-32.
 - Ishiwata K. 4-Borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine PET for boron neutron capture therapy-oriented diagnosis: Overview of a quarter century of research. *Ann Nucl Med* 2019;33(4):223-36.
 - Ishiwata K, Ido T, Mejia AA, Ichihashi M, Mishima Y. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[¹⁸F] fluoro-D, L-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Appl Instrum A* 1991;42(4):325-8.
 - Li J, Shi Y, Zhang Z, Liu H, Lang L, Liu T, Chen X, Liu Z. A metabolically stable boron-derived tyrosine serves as a theranostic agent for positron emission tomography guided boron neutron capture therapy. *Bioconjugate Chem* 2019;30(11):2870-8.
 - Kuivila HG, Armour AG. Electrophilic displacement reactions. IX. Effects of substituents on rates of reactions between hydrogen peroxide and benzenboronic acid-1-3. *J Am Chem Soc* 1957;79(21):5659-62.
 - Mortimer CG, Wells G, Crochard JP, Stone EL, Bradshaw TD, Stevens MF, Westwell AD. Antitumor benzothiazoles. 26. 2-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a simple fluorinated 2-arylbenzothiazole, shows potent and selective inhibitory activity against lung, colon, and breast cancer cell lines. *J Med Chem* 2006;49(1):179-85.
 - Hutchinson I, Jennings SA, Vishnuvajjala BR, Westwell AD, Stevens MF. Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-aminophenyl) benzothiazole amino acid prodrugs. *J Med Chem* 2002;45(3):744-7.
 - Li Z, Chansaenpak K, Liu S, Wade CR, Conti PS, Gabbai FP. Harvesting ¹⁸F-fluoride ions in water via direct ¹⁸F-¹⁹F isotopic exchange: radiofluorination of zwitterionic aryltrifluoroborates and in vivo stability studies. *Med Chem Comm* 2012;3(10):1305-8.
 - Liu Z, Lin KS, Bénard F, Pourghasian M, Kieseewetter DO, Perrin DM, Chen X. One-step ¹⁸F labeling of biomolecules using organotrifluoroborates. *Nat Protoc* 2015;10(9):1423-32.
 - Kato I, Ono K, Sakurai Y, Ohmae M, Maruhashi A, Imahori Y, Kirihata M, Nakazawa M, Yura Y. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):1069-73.
 - Balcerzyk M, De-Miguel M, Guerrero C, Fernandez B. Quantification of Boron Compound Concentration for BNCT Using Positron Emission Tomography. *Cells* 2020;9(9):2084.
 - Lee JW, Park JA, Lee YJ, Shin UC, Kim SW, Kim BI, Lim SM, An GI, Kim JY, Lee KC. New Glucocyclic RGD Dimers for Positron Emission Tomography Imaging of Tumor Integrin Receptors. *Cancer Biother Radiopharm* 2016;31(6): 209-16.
 - Lee JW, Lee YJ, Shin UC, Kim SW, Kim BI, Lee KC, Kim JY, Park JA. Improved pharmacokinetics following PEGylation and dimerization of ac (RGD-ACH-K) conjugate used for tumor positron emission tomography imaging. *Cancer Biother Radiopharm* 2016;31(8):295-301.
 - Dubey R, Shrivastava PK, Basniwal PK, Bhattacharya S, Narayana Moorthy NS. 2-(4-aminophenyl) benzothiazole: A potent and selective pharmacophore with novel mechanistic action towards various tumour cell lines. *Mini-Rev Med Chem* 2006;6(6):633-7.
 - Chun JH, Lee M, Jun S, Son J. Organometallic fluorine-18 bonds in ¹⁸F-radiochemistry. *J Radiopharm Mol Probes* 2021;7(1):22-32.
 - Burke BP, Clemente GS, Archibald SJ. Boron-¹⁸F containing positron emission tomography radiotracers: advances and opportunities. *Contrast Media Mol Imaging* 2015;10(2):96-110.
 - Wilson TC, Cailly T, Gouverneur V. Boron reagents for divergent radiochemistry. *Chem Soc Rev* 2018;47(18):6990-7005.
 - Kim S, Yang J-u, Lee KC, Kim JY, Lee YJ, Park J-A. Preliminary research on the development of boron neutron capture therapy drugs. *J Radiopharm Mol Probes* 2021;7(1):3-10.
 - Yang JU, Kim S, Lee KC, Lee YJ, Kim JY, Park JA. Development of evaluation of B/F benzothiazole analogues for boron neutron capture therapy. *J Radiopharm Mol Probes* 2022;8(1):17-23.
 - Yang JU, Kim S, Lee KC, Lee YJ, Kim JY, Park JA. Development of Brain-Tumor-Targeted Benzothiazole-Based Boron Complex for Boron Neutron Capture Therapy. *ACS Med Chem Lett* 2022;13(10):1615-20.