



Ингибиторы DprE1 – перспективная мишень для разработки противотуберкулезных препаратов

А. В. КУКУРИКА

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре рассмотрены и проанализированы 63 научные публикации, посвященные новым классам противотуберкулезных препаратов – ингибиторам DprE1. На текущий момент на разных стадиях клинических испытаний находятся соединения BTZ-043, PBTZ-169 (макозинон), TBA-7371 и OPC-167832. Ингибиторы DprE1 относятся к многообещающим препаратам с противотуберкулезной активностью, что обуславливает необходимость дальнейших клинических испытаний.

Ключевые слова: DprE1, противотуберкулезные препараты, BTZ-043, PBTZ-169, TBA-7371, OPC-167832, туберкулез с множественной/широкой лекарственной устойчивостью

Для цитирования: Кукурика А. В. Ингибиторы DprE1 – перспективная мишень для разработки противотуберкулезных препаратов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-64-70>

DprE1 Inhibitors – a Prospective Target for Development of Antituberculosis Drugs

A. V. KUKURIKA

Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

ABSTRACT

The article reviews and analyzes 63 scientific publications devoted to new classes of antituberculosis drugs – DprE1 inhibitors. Currently, compounds BTZ-043, PBTZ-169 (makozinone), TBA-7371 and OPC-167832 are tested at different stages of clinical trials. DprE1 inhibitors are promising drugs with antituberculosis activity, which requires further clinical trials.

Key words: DprE1, antituberculosis drugs, BTZ-043, PBTZ-169, TBA-7371, OPC-167832, multiple/extensive drug resistant tuberculosis

For citations: Kukurika A. V. DprE1 inhibitors – a prospective target for development of antituberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 64-70 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-64-70>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Клеточная стенка микобактерии туберкулеза (МБТ) представляет собой высокогидрофобную структуру, выполняющую защитную функцию, обуславливающую вирулентность и патогенность МБТ, однако в то же время является мишенью для давно известных и разрабатываемых противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1, 3, 25].

DprE1 (декапренилфосфорил-β-D-рибозо-2'-эпимераза) представляет собой жизненно важный фермент для синтеза клеточной стенки МБТ, играющий решающую роль в образовании липоарабиномана и арабиногалактана. В свою очередь арабиногалактан является основным компонентом, ковалентно связывающим внешний слой миколиновых кислот с пептидогликаном [41]. Фермент-каталаза DprE состоит из двух флавопротеиновых субъединиц – DprE1 и DprE2, кодируемых генами *Rv3790* и *Rv3791* соответственно [44]. Белки катализируют двухстадийную реакцию эпимеризации декапренилфосфорил-β-D-рибозы (DPR) в его арабинозный аналог декапренилфосфорил-β-D-арабинозу (DPA) [5, 18, 32, 63]. DprE1 использует флавинадениндинуклеотид (FAD) для окисления DPR до промежуточного соединения декапренилфосфорил-2-кето-β-d-эритропентофуранозы (DPX), ко-

торый затем восстанавливается до DPA с помощью DprE2 с использованием восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH) в качестве кофактора [4, 7, 8, 41, 59]. Для активности эпимеразы требуется синхронное соединение двух полипептидов. Образование ковалентной или нековалентной связи лигандом, взаимодействующим с DprE1, вызывает потерю его каталитической активности, что в конечном итоге приводит к гибели МБТ [9, 17, 31].

DprE1 впервые идентифицирована в 2009 г. как мишень для новой группы ПТП – **8-нитро-1,3-бензотиазин-4-онов (BTZs)**, проявляющих бактерицидную активность против МБТ *in vitro* и *in vivo* [23, 38, 43, 47, 48]. Хотя в ряде исследований сообщалось о некоторых ингибиторах DprE1 с противотуберкулезной активностью, включая производные динитробензола [41], тиофен-ариламида [60], бензоксазинона, бензотиопиранона, бензопиранона [28], азаиндолы [42, 53], нитрохиноксалины и нитроимидазолы [63], в настоящее время представители данного класса не используются в клинической практике. Наиболее многообещающие представители BTZs – ковалентные ингибиторы DprE1, в которых нитрогруппа восстановлена

до нитрозогруппы и образует ковалентную связь с тиоловой группой активного рекомбинантного протеина Cys387 [29, 30, 34, 35, 50]. Производные динитробензола и нитрохиноксалинов структурно подобны бензотиазинам, ингибируют DprE1 по аналогичному механизму. Активность BTZs тесно связана с липофильностью, что обусловлено локализацией DprE1 в клеточной стенке МБТ [62]. Подавление DprE1 приводит к быстрой остановке роста МБТ, набуханию, повреждению клеточной стенки, нарушению деления, лизису, снижению выживаемости в макрофагах и вирулентности.

Учитывая широкую распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ), возникает острая необходимость в разработке новых ПТП. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [19], в настоящее время на разных фазах клинических испытаний находятся четыре ингибитора DprE1: BTZ-043, PBTZ-169 (макозинон), TBA-7371 и OPC-167832 [6, 51].

Наиболее изученными и перспективными препаратами из группы BTZs являются PBTZ-169 и BTZ-043 [34, 49]. На основании их каркаса исследованы и синтезированы родственные нитроароматические соединения. Незамещенные ароматические атомы углерода в структуре данных противотуберкулезных агентов являются наиболее электронодефицитными и могут быть подвержены нуклеофильной атаке. Результаты показывают, что нуклеофилы, как пирролы, азиды, сульфонамиды, тиолаты, гидриды, пиперазины или цианиды, вызывают неферментативное восстановление нитрогрупп в С-8 каркаса BTZs до соответствующих нитрозо-промежуточных соединений путем присоединения к незамещенному электронодефицитному ароматическому углероду, что в дальнейшем может способствовать открытию новых ПТП [27, 36, 40, 46, 55-58, 61].

PBTZ-169 (международное непатентованное наименование макозинон). Разработка и исследование – результат коллаборации отечественной (Nearmedic Plus) и зарубежных (Innovative Medicines for Tuberculosis, École polytechnique fédérale de Lausanne и Bill and Melinda Gates Foundation) компаний. Относится к наиболее активным соединениям с противотуберкулезной активностью (МИК – 0,0002 мкг/мл), в концентрации 0,037 мкг/мл полностью подавлял рост всех штаммов МБТ (в том числе МЛУ/ШЛУ), аминокислотная замена в кодоне 154 в DprE1 может быть связана с приобретенной устойчивостью PBTZ-169 к нетуберкулезным микобактериям [52]. На территории РФ в I фазе клинических испытаний оценены безопасность, переносимость и фармакокинетика у взрослых здоровых добровольцев после однократного или многократного перорального приема натошак в дозировке от 40 до 640 мг [14]. В фазе IIa – эффективность, безопасность и фармакоки-

нетика монотерапии у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом дыхательной системы с сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину в дозировке от 160 до 600 мг [15]. Фаза Ib оценивала влияние пищи на биодоступность PBTZ-169 у здоровых добровольцев. В ходе исследований выявлен благоприятный профиль безопасности и переносимости в диапазоне доз от 40 до 1 280 мг при однократном, двукратном и многократном приеме в течение 14 дней [1, 3]. PBTZ-169 быстро всасывался независимо от дозировки, максимальная абсорбция наблюдалась в течение первых 30 мин и происходила в верхних отделах тонкого кишечника. Существенное статистически значимое увеличение биодоступности выявлено после приема пищи и обусловлено задержкой в желудке, улучшением растворения и последующей солюбилизацией пищеварительными соками. Еще одно исследование фазы I с новым составом стартовало в Швейцарии, выявлен синергизм в комбинации с бедаквилином и пиразинамидом [16]. По данным других исследований, синергический эффект также наблюдается с деламанидом, сутезолидом, клофазимином и кломифеном [20, 33, 37]. В октябре 2018 г. соединению было присвоено международное непатентованное название «макозинон» [39], продолжаются клинические испытания, дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo*.

BTZ-043. Согласно данным исследований, BTZ-043 эффективен в отношении 240 клинических изолятов МБТ, в том числе лекарственно-чувствительных (ЛЧ) и МЛУ/ШЛУ-штаммов [2, 31, 38, 45]. Исследована минимальная (МИК) и фракционная ингибирующая концентрация (ФИК) BTZ-043 против МБТ H37Rv [22, 26]. МИК монотерапии составила 0,0015 мкг/мл (для микобактерий туберкулезного комплекса колеблется от 0,001 до 0,03 мкг/мл). Изучение профиля взаимодействия с другими ПТП выявило аддитивный эффект с рифампицином, изониазидом, этамбутолом, моксифлоксацином, меропенемом, SQ-109, претоманидом (ФИК от 0,75 до 1,0), синергический эффект с бедаквилином (ФИК – 0,5). BTZ-043 показал низкий токсикологический потенциал, приемлемую стабильность в организме и слабое взаимодействие с ферментами CYP450. В фармакокинетических исследованиях были обнаружены расхождения в плазменных концентрациях из-за деароматизации *in vivo* (ферментативное восстановление нитробензольного фрагмента) с образованием чувствительного к воздуху комплекса Мейзенгеймера [24]. Изучены активность, безопасность и переносимость препарата у больных с положительной бактериоскопией мокроты, исследование фазы Ib/IIa стартовало в Южной Африке [12]. BTZ-043 принимали перорально в 2 этапа 77 пациентов: на 1-й стадии оценивалась монотерапия, на 2-й – в составе 4 схем лечения в дозировке 250 мг в течение 14 дней. Исследование еще не закончено.

Другие ингибиторы DprE1 проходят активные исследования на начальных фазах клинических испытаний и включают азаиндол ТВА-7371 и дигидрокарбостирил OPC-167832 [29].

ТВА-7371 нековалентно ингибирует DprE1 и может преодолевать потенциальную токсичность или иммуноопосредованную гиперчувствительность ковалентных ингибиторов DprE1. Было обнаружено, что азаиндолы одинаково эффективны как против ЛЧ-, так и МЛУ/ШЛУ-ТБ, проявляют противотуберкулезную активность с диапазоном МИК от 0,78 до 3,12 мкМ [54]. Альянс по борьбе с туберкулезом (TB Alliance) завершил исследование фазы I в США, в котором принимали участие 74 здоровых добровольца [10]. Исследование фазы IIa, спонсируемое компанией Gates MRI, проводится в Южной Африке [13]. Оцениваются безопасность, бактерицидная активность и фармакокинетика ТВА-7371 у 90 взрослых больных с чувствительным к рифампицину туберкулезом дыхательной системы. Результаты ожидаются в 2022 г.

OPC-167832 – производное карбостирила, разработанное компанией Otsuka. Препарат обладает мощным бактерицидным эффектом в отношении размножающихся и внутриклеточно расположенных МБТ штаммов *H37Rv* и *Kurono*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. caprae* и *M. pinnipedii* с диапазоном МИК от 0,00024 до 0,002 мкг/мл [21]. Исследования *in vivo* на мышах показывают, что OPC-167832 не проявлял антагонистических эффектов с другими ПТП, в схеме с деламанидом по-

казал более высокую эффективность по сравнению со стандартной схемой HRZE. Достижение терапевтического эффекта происходит в более низких дозировках (от 0,625 до 10 мг/кг) по сравнению с другим ингибиторами DprE1. Завершено исследование однократной возрастающей дозы, в Южной Африке проводится исследование фазы I/II, оцениваются множественная возрастающая доза и ранняя бактерицидная активность OPC-167832 в качестве монотерапии и в комбинации с деламанидом и бедаквилином у лиц с неосложненным ЛЧ-ТБ легких с бактериовыделением [11, 39]. Схемы, включающие OPC-167832, деламанид, бедаквилин, моксифлоксацин или линезолид, показали более высокую эффективность в снижении бактериальной нагрузки и предотвращении рецидивов [21].

Конечная цель при разработке новых ПТП – открытие наиболее эффективных и безопасных схем лечения, в частности для МЛУ/ШЛУ-ТБ. Несмотря на существенный прогресс мировых противотуберкулезных программ, внедрение новых ПТП, коротких и полностью пероральных схем химиотерапии, улучшение профиля безопасности, остается потребность в разработке и усовершенствовании актуальных режимов лечения. Учитывая недостаточное количество информации в литературе об активности и безопасности вышеописанных препаратов, ингибиторы DprE1 являются перспективным классом лекарственных средств для дальнейших клинических испытаний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марьяндышев А. О., Хохлов А. Л., Смердин С. В., Щербаклова В. С., Игумнова О. В., Озерова И. В., Болгарина А. А., Никитина Н. А. Основные результаты клинических исследований эффективности, безопасности и фармакокинетики перспективного противотуберкулезного препарата макозинон (PBTZ169) // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 61–72.
2. Рузанов Д. Ю., Скрыгина Е. М., Буйневич И. В., Гопоняко С. В., Баласанянц Г. С., Химова Е. С. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 27–42.
3. Хохлов А. Л., Марьяндышев А. О., Щербаклова В. С., Озерова И. В., Казаишвили Ю. Г., Игумнова О. В., Болгарина А. А., Рудой Б. А. Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинон // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 165–171.
4. Batt S. M., Jabeen T., Bhowruth V., Quill L., Lund P. A., Eggeling L., Alderwick L. J., Fütterer K., Besra G. S. Structural basis of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 by benzothiazinone inhibitors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – № 109. – P. 11354–11359.
5. Bhutani I., Loharch S., Gupta P., Madathil R., Parkesh R. Structure, dynamics, and interaction of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) DprE1 and DprE2 examined by molecular modeling, simulation, and electrostatic studies // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119771.

REFERENCES

1. Maryandyshev A.O., Khokhlov A.L., Smerdin S.V., Scherbakova V.S., Igumnova O.V., Ozerova I.V., Bolgarina A.A., Nikitina N.A. The main results of clinical trials of the efficacy, safety and pharmacokinetics of the prespective anti-tuberculosis drug makozinone (PBTZ169). *Terapevticheskii Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 3, pp. 61–72. (In Russ.)
2. Ruzanov D.Yu., Skryagina E.M., Buynevich I.V., Goponyako S.V., Balasanyants G.S., Khimova E.S. New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step? *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 27–42. (In Russ.)
3. Khokhlov A.L., Maryandyshev A.O., Scherbakova V.S., Ozerova I.V., Kazaishvili Yu.G., Igumnova O.V., Bolgarina A.A., Rudoy B.A. Effect of physicochemical properties on the pharmacokinetic parameters of the new representative of benzothiazinones antituberculosis drug makozinone. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 165–171. (In Russ.)
4. Batt S.M., Jabeen T., Bhowruth V., Quill L., Lund P.A., Eggeling L., Alderwick L.J., Fütterer K., Besra G.S. Structural basis of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 by benzothiazinone inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, no. 109, pp. 11354–11359.
5. Bhutani I., Loharch S., Gupta P., Madathil R., Parkesh R. Structure, dynamics, and interaction of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) DprE1 and DprE2 examined by molecular modeling, simulation, and electrostatic studies. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0119771.

6. Borthwick J. A., Alemparte C., Wall I., Whitehurst B. C., Argyrou A., Burley G., de Dios-Anton P., Guijarro L., Monteiro M. C., Ortega F., Suckling C. J., Pichel J. C., Cacho M., Young R. J. *Mycobacterium tuberculosis* decaprenylphosphoryl- β -D-ribose oxidase inhibitors: expeditious reconstruction of suboptimal hits into a series with potent in vivo activity // *J. Med. Chem.* - 2020. - Vol. 63, № 5. - P. 2557-2576.
7. Brecik M., Centárova I., Mukherjee R., Kolly G. S., Huszár S., Bobovská A., Kilacsková E., Mokošová V., Svetlíková Z., Šarkan M., Neres J., Korduláková J., Cole S. T., Mikušová K. DprE1 is a vulnerable tuberculosis drug target due to its cell wall localization // *ACS Chem. Biol.* - 2015. - Vol. 10, № 7. - P. 1631-1636.
8. Buroni S., Pasca M. R., de Jesus Lopes Ribeiro A. L., Degiacomi G., Molteni E., Riccardi G. Antituberculars which target decaprenylphosphoryl- β -D-ribofur anose 2'-oxidase DprE1: state of art // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 94, № 4. - P. 907-916.
9. Chikhale R. V., Barmade M. A., Murumkar P. R., Yadav M. R. Overview of the development of DprE1 inhibitors for combating the menace of tuberculosis // *J. Med. Chem.* - 2018. - Vol. 61, № 19. - P. 8563-8593.
10. ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and PK Interactions of TBA-7371. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
11. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
12. ClinicalTrials.gov. BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Early Bactericidal Activity of TBA-7371 in Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
14. ClinicalTrials.gov. Phase 1 Study of PBTZ169. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
15. ClinicalTrials.gov. Phase 2a Study of PBTZ169. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
16. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex-vivo Antitubercular Activity of PBTZ169 Formulation. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
17. Foo C. S., Lechartier B., Kolly G. S., Boy-Röttger S., Neres J., Rybníček J., Lupien A., Sala C., Piton J., Cole S. T. Characterization of DprE1-mediated benzothiazinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2016. - Vol. 60, № 11. - P. 6451-6459.
18. Gawad J., Bonde C. Decaprenyl-phosphoryl-ribose 2'-epimerase (DprE1): challenging target for antitubercular drug discovery // *Chem. Centr. J.* - 2018. - № 12. - P. 72.
19. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
20. González-Martínez N. A., Lozano-Garza H. G., Castro-Garza J., De Osio-Cortez A., Vargas-Villarreal J., Cavazos-Rocha N. In vivo activity of the benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* - 2015. - Vol. 9, № 10. - P. e0004022.
21. Hariguchi N., Chen X., Hayashi Y., Kawano Y., Fujiwara M., Matsuba M., Shimizu H., Ohba Y., Nakamura I., Kitamoto R., Shinohara T., Uematsu Y., Ishikawa S., Itotani M., Haraguchi Y., Takemura I., Matsumoto M. OPC-167832, a novel carbostyryl derivative with potent antituberculosis activity as a DprE1 inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2020. - № 64. - P. e02020-19.
22. Imran M., Alsharri A. S., Thabet H. K., Abida, Bakht M. A. Synthetic molecules as DprE1 inhibitors: a patent review // *Expert. Opin. Ther. Pat.* - 2021. doi: 10.1080/13543776.2021.1902990. Online ahead of print.
23. Incandela M. L., Perrin E., Fondi M., de Jesus Lopes Ribeiro A. L., Mori G., Moiana A., Gramegna M., Fani R., Riccardi G., Pasca M. R. DprE1, a new taxonomic marker in mycobacteria // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2013. - Vol. 348, № 1. - P. 66-73.
24. Kloss F., Krchnak V., Krchnakova A., Schieferdecker S., Dreisbach J., Krone V., Möllmann U., Hoelscher M., Miller M. J. In vivo dearomatization of the potent antituberculosis agent BTZ043 via meisenheimer complex formation // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* - 2017. - Vol. 56, № 8. - P. 2187-2191.
25. Kumar N., Srivastava R., Prakash A., Lynn A. M. Virtual screening and free energy estimation for identifying *Mycobacterium tuberculosis* flavoenzyme DprE1 inhibitors // *J. Mol. Graph. Model.* - 2021. - № 102. - P. 107770.
26. Lechartier B., Hartkoorn R. C., Cole S. T. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 11. - P. 5790-5793.
6. Borthwick J.A., Alemparte C., Wall I., Whitehurst B.C., Argyrou A., Burley G., de Dios-Anton P., Guijarro L., Monteiro M.C., Ortega F., Suckling C.J., Pichel J.C., Cacho M., Young R.J. *Mycobacterium tuberculosis* decaprenylphosphoryl- β -D-ribose oxidase inhibitors: expeditious reconstruction of suboptimal hits into a series with potent in vivo activity. *J. Med. Chem.*, 2020, vol. 63, no. 5, pp. 2557-2576.
7. Brecik M., Centárova I., Mukherjee R., Kolly G.S., Huszár S., Bobovská A., Kilacsková E., Mokošová V., Svetlíková Z., Šarkan M., Neres J., Korduláková J., Cole S.T., Mikušová K. DprE1 is a vulnerable tuberculosis drug target due to its cell wall localization. *ACS Chem. Biol.*, 2015, vol. 10, no. 7, pp. 1631-1636.
8. Buroni S., Pasca M.R., de Jesus Lopes Ribeiro A.L., Degiacomi G., Molteni E., Riccardi G. Antituberculars which target decaprenylphosphoryl- β -D-ribofur anose 2'-oxidase DprE1: state of art. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2012, vol. 94, no. 4, pp. 907-916.
9. Chikhale R.V., Barmade M.A., Murumkar P.R., Yadav M.R. Overview of the development of DprE1 inhibitors for combating the menace of tuberculosis. *J. Med. Chem.*, 2018, vol. 61, no. 19, pp. 8563-8593.
10. ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and PK Interactions of TBA-7371. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
11. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
12. ClinicalTrials.gov. BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Early Bactericidal Activity of TBA-7371 in Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
14. ClinicalTrials.gov. Phase 1 Study of PBTZ169. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
15. ClinicalTrials.gov. Phase 2a Study of PBTZ169. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
16. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex-vivo Antitubercular Activity of PBTZ169 Formulation. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
17. Foo C.S., Lechartier B., Kolly G.S., Boy-Röttger S., Neres J., Rybníček J., Lupien A., Sala C., Piton J., Cole S.T. Characterization of DprE1-mediated benzothiazinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 11, pp. 6451-6459.
18. Gawad J., Bonde C. Decaprenyl-phosphoryl-ribose 2'-epimerase (DprE1): challenging target for antitubercular drug discovery. *Chem. Centr. J.*, 2018, no. 12, pp. 72.
19. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020.
20. González-Martínez N.A., Lozano-Garza H.G., Castro-Garza J., De Osio-Cortez A., Vargas-Villarreal J., Cavazos-Rocha N. In vivo activity of the benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2015, vol. 9, no. 10, pp. e0004022.
21. Hariguchi N., Chen X., Hayashi Y., Kawano Y., Fujiwara M., Matsuba M., Shimizu H., Ohba Y., Nakamura I., Kitamoto R., Shinohara T., Uematsu Y., Ishikawa S., Itotani M., Haraguchi Y., Takemura I., Matsumoto M. OPC-167832, a novel carbostyryl derivative with potent antituberculosis activity as a DprE1 inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, no. 64, pp. e02020-19.
22. Imran M., Alsharri A.S., Thabet H.K., Abida, Bakht M.A. Synthetic molecules as DprE1 inhibitors: a patent review. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2021. doi: 10.1080/13543776.2021.1902990. Online ahead of print.
23. Incandela M.L., Perrin E., Fondi M., de Jesus Lopes Ribeiro A.L., Mori G., Moiana A., Gramegna M., Fani R., Riccardi G., Pasca M.R. DprE1, a new taxonomic marker in mycobacteria. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2013, vol. 348, no. 1, pp. 66-73.
24. Kloss F., Krchnak V., Krchnakova A., Schieferdecker S., Dreisbach J., Krone V., Möllmann U., Hoelscher M., Miller M.J. In vivo dearomatization of the potent antituberculosis agent BTZ043 via meisenheimer complex formation. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, 2017, vol. 56, no. 8, pp. 2187-2191.
25. Kumar N., Srivastava R., Prakash A., Lynn A.M. Virtual screening and free energy estimation for identifying *Mycobacterium tuberculosis* flavoenzyme DprE1 inhibitors. *J. Mol. Graph. Model.*, 2021, no. 102, pp. 107770.
26. Lechartier B., Hartkoorn R.C., Cole S.T. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 11, pp. 5790-5793.

27. Li L., Lv K., Tao Z., Wang A., Wang H., Geng Y., Liu M., Guo H., Sun J., Yang Y., Wang B., Lu Y. Identification of N benzyl 3,5-dinitrobenzamides derived from PBTZ169 as antitubercular agents // *ACS Med.Chem. Letters*. – 2018. – Vol. 9, № 7. – P. 741-745.
28. Li P., Wang B., Zhang X., Batt S. M., Besra G. S., Zhang, T., Ma C., Zhang D., Lin Z., Li G., Huang H., Lu Y. Identification of novel benzothioipyanone compounds against *Mycobacterium tuberculosis* through scaffold morphing from benzothiazinones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – № 160. – P. 157-170.
29. Libardo M.D.J., Boshoff H. I., Barry C. E. The present state of the tuberculosis drug development pipeline // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2018. – № 42. – P. 81-94.
30. Liu L., Kong C., Fumagalli M., Savková K., Xu Y., Huszár S., Sammartino J. C., Fan D., Chiarelli L. R., Mikušová K., Sun Z., Qiao C. Design, synthesis and evaluation of covalent inhibitors of DprE1 as antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – № 208. – P. 112773.
31. Liu R., Krchnak V., Brown S. N., Miller M. J. Deuteration of BTZ043 extends the lifetime of meisenheimer intermediates to the antituberculosis nitroso oxidation state // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 10, № 10. – P. 1462-1466.
32. Liu R., Lyu X., Batt S. M., Hsu M.-H., Harbut M. B., Vilcheze ' C., Cheng B., Ajayi K., Yang B., Yang Y., Guo H., Lin C., Gan F., Wang C., Franzblau S. G., Jacobs W. R. Jr., Besra G. S., Johnson E. F., Petrassi M., Chatterjee A. K., Fütterer K., Wang, F. Determinants of the inhibition of DprE1 and CYP2C9 by antitubercular thiophenes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – № 56. – P. 13011-13015.
33. Lupien A., Vocat A., Foo C. S.-Y., Blattes E., Gillon J.-Y., Makarov V., Cole S. T. Optimized background regimen for treatment of active tuberculosis with the next-generation benzothiazinone macozinone (PBTZ169) // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – № 62. – P. e00840-e008418.
34. Lv K., You X., Wang B., Wei Z., Chai Y., Wang B., Wang A., Huang G., Liu M., Lu Y. Identification of better pharmacokinetic benzothiazinone derivatives as new antitubercular agents // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 636-641.
35. Ma X., Han B., Gu J., Yang L., Lv K., Wang A., Zhang K., Huang M., Chowdhury K. Identification of benzothiazones containing a hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol moiety as antitubercular agents against MDR-MTB // *RSC Advances*. – 2020. – Vol. 10, № 24. – P. 14410-14414.
36. Madikizela B., Eckhardt T., Goddard R., Richter A., Lins A., Lehmann C., Imming P., Seidel R. W. Synthesis, structural characterization and antimycobacterial evaluation of several halogenated non-nitro benzothiazinones // *Med. Chem. Res.* – 2021. – P. 1-11.
37. Makarov V., Lechartier B., Zhang M., Neres J., van der Sar A. M., Raadsen S. A., Hartkoorn R. C., Ryabova O. B., Vocat A., Decosterd L. A., Widmer N., Bucdin T., Bitter W., Andries K., Pojer F., Dyson P. J., Cole S. T. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones // *EMBO Mol. Med.* – 2014. – № 3. – P. 372-383.
38. Makarov V., Manina G., Mikusova K., Möllmann U., Ryabova O., Saint-Joanis B., Dhar N., Pasca M. R., Buroni S., Lucarelli A. P., Milano A., De Rossi E., Belanova M., Bobovska A., Dianiskova P., Kordulakova J., Sala C., Fullam E., Schneider P., McKinney J. D., Brodin P., Christophe T., Waddell S., Butcher P., Albrethsen J., Rosenkrands I., Brosch R., Nandi V., Bharath S., Gaonkar S., Shandil R. K., Balasubramanian V., Balganesht T., Tyagi S., Grosset J., Riccardi G., Cole S. T. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis // *Science*. – 2009. – Vol. 324 (5928). – P. 801-804.
39. Makarov V., Mikušová K. Development of Macozinone for TB treatment: An Update // *Appl. Sci.* – 2020. – № 10. – P. 2269.
40. Makarov V., Neres J., Hartkoorn R. C., Ryabova O. B., Kazakova E., Šarkan M., Huszár S., Piton J., Kolly G. S., Vocat A., Conroy T. M., Mikušová K., Cole S. T. The 8-pyrrole-benzothiazinones are noncovalent inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – № 59. – P. 4446-4452.
41. Manina G., Pasca M. R., Buroni S., De Rossi E., Riccardi G. Decaprenylphosphoryl-β-D-ribose 2'-epimerase from *Mycobacterium tuberculosis* is a magic drug target // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, № 27. – P. 3099-30108.
42. Manjunatha M. R., Shandil R., Panda M., Sadler C., Ambady A., Panduga V., Kumar N., Mahadevaswamy J., Sreenivasaiah M., Narayan A., Guptha S., Sharma S., Sambandamurthy V. K., Ramachandran V., Mallya M., Cooper C., Mdluli K., Butler S., Tommasi R., Iyer P. S., Narayanan S., Chatterji M., Shirude P. S. Scaffold morphing to identify novel DprE1 inhibitors with antimycobacterial activity // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 10, № 10. – P. 1480-1485.
43. Mikušová K., Makarov V., Neres J. DprE1 – from the discovery to the promising tuberculosis drug target // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 4379-4403.
44. Panda M., Ramachandran S., Ramachandran V., Shirude P. S., Humnabadkar V., Nagalapur K., Sharma S., Kaur P., Guptha S., Narayan A., Mahadevaswamy J., Ambady A., Hegde N., Rudrapatna S. S., Hosagrahara V. P.,
27. Li L., Lv K., Tao Z., Wang A., Wang H., Geng Y., Liu M., Guo H., Sun J., Yang Y., Wang B., Lu Y. Identification of N benzyl 3,5-dinitrobenzamides derived from PBTZ169 as antitubercular agents. *ACS Med.Chem. Letters*, 2018, vol. 9, no. 7, pp. 741-745.
28. Li P., Wang B., Zhang X., Batt S.M., Besra G.S., Zhang, T., Ma C., Zhang D., Lin Z., Li G., Huang H., Lu Y. Identification of novel benzothioipyanone compounds against *Mycobacterium tuberculosis* through scaffold morphing from benzothiazinones. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, no. 160, pp. 157-170.
29. Libardo M.D.J., Boshoff H.I., Barry C.E. The present state of the tuberculosis drug development pipeline. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2018, no. 42, pp. 81-94.
30. Liu L., Kong C., Fumagalli M., Savková K., Xu Y., Huszár S., Sammartino J.C., Fan D., Chiarelli L.R., Mikušová K., Sun Z., Qiao C. Design, synthesis and evaluation of covalent inhibitors of DprE1 as antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, no. 208, pp. 112773.
31. Liu R., Krchnak V., Brown S.N., Miller M.J. Deuteration of BTZ043 extends the lifetime of meisenheimer intermediates to the antituberculosis nitroso oxidation state. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, vol. 10, no. 10, pp. 1462-1466.
32. Liu R., Lyu X., Batt S.M., Hsu M.-H., Harbut M.B., Vilcheze ' C., Cheng B., Ajayi K., Yang B., Yang Y., Guo H., Lin C., Gan F., Wang C., Franzblau S.G., Jacobs W.R.Jr., Besra G.S., Johnson E.F., Petrassi M., Chatterjee A.K., Fütterer K., Wang, F. Determinants of the inhibition of DprE1 and CYP2C9 by antitubercular thiophenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, no. 56, pp. 13011-13015.
33. Lupien A., Vocat A., Foo C. S.-Y., Blattes E., Gillon J.-Y., Makarov V., Cole S.T. Optimized background regimen for treatment of active tuberculosis with the next-generation benzothiazinone macozinone (PBTZ169). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, no. 62, pp. e00840-e008418.
34. Lv K., You X., Wang B., Wei Z., Chai Y., Wang B., Wang A., Huang G., Liu M., Lu Y. Identification of better pharmacokinetic benzothiazinone derivatives as new antitubercular agents. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 8, no. 6, pp. 636-641.
35. Ma X., Han B., Gu J., Yang L., Lv K., Wang A., Zhang K., Huang M., Chowdhury K. Identification of benzothiazones containing a hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol moiety as antitubercular agents against MDR-MTB. *RSC Advances*, 2020, vol. 10, no. 24, pp. 14410-14414.
36. Madikizela B., Eckhardt T., Goddard R., Richter A., Lins A., Lehmann C., Imming P., Seidel R.W. Synthesis, structural characterization and antimycobacterial evaluation of several halogenated non-nitro benzothiazinones. *Med. Chem. Res.*, 2021, pp. 1-11.
37. Makarov V., Lechartier B., Zhang M., Neres J., van der Sar A.M., Raadsen S.A., Hartkoorn R.C., Ryabova O.B., Vocat A., Decosterd L.A., Widmer N., Bucdin T., Bitter W., Andries K., Pojer F., Dyson P.J., Cole S.T. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol. Med.*, 2014, no. 3, pp. 372-383.
38. Makarov V., Manina G., Mikusova K., Möllmann U., Ryabova O., Saint-Joanis B., Dhar N., Pasca M.R., Buroni S., Lucarelli A.P., Milano A., De Rossi E., Belanova M., Bobovska A., Dianiskova P., Kordulakova J., Sala C., Fullam E., Schneider P., McKinney J.D., Brodin P., Christophe T., Waddell S., Butcher P., Albrethsen J., Rosenkrands I., Brosch R., Nandi V., Bharath S., Gaonkar S., Shandil R.K., Balasubramanian V., Balganesht T., Tyagi S., Grosset J., Riccardi G., Cole S.T. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science*, 2009, vol. 324 (5928), pp. 801-804.
39. Makarov V., Mikušová K. Development of Macozinone for TB treatment: An Update. *Appl. Sci.*, 2020, no. 10, pp. 2269.
40. Makarov V., Neres J., Hartkoorn R.C., Ryabova O.B., Kazakova E., Šarkan M., Huszár S., Piton J., Kolly G.S., Vocat A., Conroy T.M., Mikušová K., Cole S.T. The 8-pyrrole-benzothiazinones are noncovalent inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, no. 59, pp. 4446-4452.
41. Manina G., Pasca M.R., Buroni S., De Rossi E., Riccardi G. Decaprenylphosphoryl-β-D-ribose 2'-epimerase from *Mycobacterium tuberculosis* is a magic drug target. *Curr. Med. Chem.*, 2010, vol. 17, no. 27, pp. 3099-30108.
42. Manjunatha M.R., Shandil R., Panda M., Sadler C., Ambady A., Panduga V., Kumar N., Mahadevaswamy J., Sreenivasaiah M., Narayan A., Guptha S., Sharma S., Sambandamurthy V.K., Ramachandran V., Mallya M., Cooper C., Mdluli K., Butler S., Tommasi R., Iyer P.S., Narayanan S., Chatterji M., Shirude P.S. Scaffold morphing to identify novel DprE1 inhibitors with antimycobacterial activity. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, vol. 10, no. 10, pp. 1480-1485.
43. Mikušová K., Makarov V., Neres J. DprE1 – from the discovery to the promising tuberculosis drug target. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, vol. 20, no. 27, pp. 4379-4403.
44. Panda M., Ramachandran S., Ramachandran V., Shirude P.S., Humnabadkar V., Nagalapur K., Sharma S., Kaur P., Guptha S., Narayan A., Mahadevaswamy J., Ambady A., Hegde N., Rudrapatna S.S., Hosagrahara V.P., Sambandamurthy V.K.,

- Sambandamurthy V. K., Raichurkar A. Discovery of pyrazolopyridones as a novel class of noncovalent DprE1 inhibitor with potent anti-mycobacterial activity // *J. Med. Chem.* - 2014. - № 57. - P. 4761-4771.
45. Patel A., Redinger N., Richter A., Woods A., Neumann P. R., Keegan G., Childerhouse N., Imming P., Schaible U. E., Forbes B., Dailey L. A. In vitro and in vivo antitubercular activity of benzothiazinone-loaded human serum albumin nanocarriers designed for inhalation // *J. Control. Release.* - 2020. - № 328. - P. 339-349.
46. Piton J., Vocat A., Lupien A., Foo C. S., Riabova O., Makarov V., Cole S. T. Structure-based drug design and characterization of sulfonyl-piperazine benzothiazinone inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2018. - Vol. 62, № 10. - P. e00681- e006818.
47. Piton J., Foo C. S., Cole S. T. Structural studies of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 interacting with its inhibitors // *Drug. Discov. Today.* - 2017. - Vol. 22, № 3. - P. 526-533.
48. Riccardi G., Pasca M. R., Chiarelli L. R., Manina G., Mattevi A., Binda C. The DprE1 enzyme, one of the most vulnerable targets of *Mycobacterium tuberculosis* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2013. - № 97. - P. 8841-8848.
49. Richter A., Goddard R., Schlegel T., Imming P., Seidel R. W. 2-Chloro-3-nitro-5-(tri-fluoro-meth-yl)benzoic acid and -benzamide: structural characterization of two precursors for anti-tubercular benzothiazinones // *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun.* - 2021. - Vol. 77 (Pt 2). - P. 142-147.
50. Richter A., Rudolph I., Möllmann U., Voigt K., Chung C. W., Singh O. M. P., Rees M., Mendoza-Losana A., Bates R., Ballell L., Batt S., Veerapen N., Fütterer K., Besra G., Imming P., Argyrou A. Novel insight into the reaction of nitro, nitroso and hydroxylamino benzothiazinones and of benzoxacinones with *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 // *Sci. Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 13473.
51. Rogacki M. K., Pitta E., Balabon O., Huss S., Lopez-Roman E. M., Argyrou A., Blanco-Ruano D., Cacho M., Vande Velde C. M. L., Augustyns K., Ballell L., Barros D., Bates R. H., Cunningham F., Van der Veken P. Identification and profiling of hydantoins a novel class of potent antimycobacterial DprE1 inhibitors // *J. Med. Chem.* - 2018. - № 61. - P. 11221-112490.
52. Shi J., Lu J., Wen S., Zong Z., Huo F., Luo J., Liang Q., Li Y., Huang H., Pang Y. In vitro activity of PBTZ169 against multiple *Mycobacterium* species // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2018. - № 62. - P. e01314- e013118.
53. Shirude P. S., Shandil R., Sadler C., Naik M., Hosagrahara V., Hameed S., Shinde V., Bathula C., Humnabadkar V., Kumar N., Reddy J., Panduga V., Sharma S., Ambady A., Hegde N., Whiteaker J., McLaughlin R. E., Gardner H., Madhavapeddi P., Ramachandran V., Kaur P., Narayan A., Guptha S., Awasthy D., Narayan C., Mahadevaswamy J., Vishwas K. G., Ahuja V., Srivastava A., Prabhakar K. R., Bharath S., Kale R., Ramaiah M., Choudhury N. R., Sambandamurthy V. K., Solapure S., Iyer P. S., Narayanan S., Chatterji M. Azaindoles: noncovalent DprE1 inhibitors from scaffold morphing efforts, kill *Mycobacterium tuberculosis* and are efficacious in vivo // *J. Med. Chem.* - 2013. - Vol. 56, № 23. - P. 9701-9708.
54. Suma K. B., Kumari A., Shetty D., Fernandes E., Chethan D. V., Jays J., Murahari M. Structure based pharmacophore modelling approach for the design of azaindole derivatives as DprE1 inhibitors for tuberculosis // *J. Molec. Graph. Model.* - 2020. - № 101. - P. 107718.
55. Tiwari R., Miller P. A., Chiarelli L. R., Mori G., Šarkan M., Centárová I., Cho S., Mikušová K., Franzblau S. G., Oliver A. G., Miller M. J. Design, Syntheses, and Anti-TB Activity of 1,3-Benzothiazinone Azide and Click Chemistry Products Inspired by BTZ043 // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2016. - Vol. 7, № 3. - P. 266-270.
56. Tiwari R., Miller P. A., Cho S., Franzblau S. G., Miller M. J. Syntheses and Antituberculosis Activity of 1,3-Benzothiazinone Sulfoxide and Sulfone Derived from BTZ043 // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2014. - Vol. 6, № 2. - P. 128-133.
57. Tiwari R., Möllmann U., Cho S., Franzblau S. G., Miller P. A., Miller M. J. Design and syntheses of anti-tuberculosis agents inspired by BTZ043 using a scaffold simplification strategy // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2014. - Vol. 5, № 5. - P. 587-591. doi: 10.1021/ml500039g.
58. Tiwari R., Moraski G. C., Krchňák V., Miller P. A., Colon-Martinez M., Herrero E., Oliver A. G., Miller M. J. Thiolates chemically induce redox activation of BTZ043 and related potent nitroaromatic anti-tuberculosis agents // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. - Vol. 135, № 9. - P. 3539-3549. doi: 10.1021/ja311058q.
59. Trefzer C., Škovierová H., Buroni S., Bobovská A., Nenci S., Molteni E., Pojer F., Pasca M. R., Makarov V., Cole S. T., Riccardi G., Mikušová K., Johnsson K. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2'-oxidase DprE1 // *J. Am. Chem. Soc.* - 2012. - Vol. 134, № 2. - P. 912-915. doi: 10.1021/ja211042r.
60. Wang P., Batt S. M., Wang B., Fu L., Qin R., Lu Y., Li G., Besra G. S., Huang H. Discovery of novel thiophene-arylamine derivatives as DprE1 Inhibitors with potent antimycobacterial activities // *J. Med. Chem.* - 2021. - Vol. 64, № 9. - P. 6241-6261. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00263.
- Raichurkar A. Discovery of pyrazolopyridones as a novel class of noncovalent DprE1 inhibitor with potent anti-mycobacterial activity. *J. Med. Chem.*, 2014, no. 57, pp. 4761-4771.
45. Patel A., Redinger N., Richter A., Woods A., Neumann P.R., Keegan G., Childerhouse N., Imming P., Schaible U.E., Forbes B., Dailey L.A. In vitro and in vivo antitubercular activity of benzothiazinone-loaded human serum albumin nanocarriers designed for inhalation. *J. Control Release*, 2020, no. 328, pp. 339-349.
46. Piton J., Vocat A., Lupien A., Foo C.S., Riabova O., Makarov V., Cole S.T. Structure-based drug design and characterization of sulfonyl-piperazine benzothiazinone inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 10, pp. e00681- e006818.
47. Piton J., Foo C.S., Cole S.T. Structural studies of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 interacting with its inhibitors. *Drug. Discov. Today*, 2017, vol. 22, no. 3, pp. 526-533.
48. Riccardi G., Pasca M.R., Chiarelli L.R., Manina G., Mattevi A., Binda C. The DprE1 enzyme, one of the most vulnerable targets of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2013, no. 97, pp. 8841-8848.
49. Richter A., Goddard R., Schlegel T., Imming P., Seidel R.W. 2-Chloro-3-nitro-5-(tri-fluoro-meth-yl)benzoic acid and -benzamide: structural characterization of two precursors for anti-tubercular benzothiazinones. *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun.*, 2021, vol. 77 (Pt 2), pp. 142-147.
50. Richter A., Rudolph I., Möllmann U., Voigt K., Chung C.W., Singh O.M.P., Rees M., Mendoza-Losana A., Bates R., Ballell L., Batt S., Veerapen N., Fütterer K., Besra G., Imming P., Argyrou A. Novel insight into the reaction of nitro, nitroso and hydroxylamino benzothiazinones and of benzoxacinones with *Mycobacterium tuberculosis* DprE1. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 13473.
51. Rogacki M.K., Pitta E., Balabon O., Huss S., Lopez-Roman E.M., Argyrou A., Blanco-Ruano D., Cacho M., Vande Velde C.M.L., Augustyns K., Ballell L., Barros D., Bates R.H., Cunningham F., Van der Veken P. Identification and profiling of hydantoins a novel class of potent antimycobacterial DprE1 inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2018, no. 61, pp. 11221-112490.
52. Shi J., Lu J., Wen S., Zong Z., Huo F., Luo J., Liang Q., Li Y., Huang H., Pang Y. In vitro activity of PBTZ169 against multiple *Mycobacterium* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, no. 62, pp. e01314- e013118.
53. Shirude P.S., Shandil R., Sadler C., Naik M., Hosagrahara V., Hameed S., Shinde V., Bathula C., Humnabadkar V., Kumar N., Reddy J., Panduga V., Sharma S., Ambady A., Hegde N., Whiteaker J., McLaughlin R.E., Gardner H., Madhavapeddi P., Ramachandran V., Kaur P., Narayan A., Guptha S., Awasthy D., Narayan C., Mahadevaswamy J., Vishwas K.G., Ahuja V., Srivastava A., Prabhakar K.R., Bharath S., Kale R., Ramaiah M., Choudhury N.R., Sambandamurthy V.K., Solapure S., Iyer P.S., Narayanan S., Chatterji M. Azaindoles: noncovalent DprE1 inhibitors from scaffold morphing efforts, kill *Mycobacterium tuberculosis* and are efficacious in vivo. *J. Med. Chem.*, 2013, vol. 56, no. 23, pp. 9701-9708.
54. Suma K.B., Kumari A., Shetty D., Fernandes E., Chethan D.V., Jays J., Murahari M. Structure based pharmacophore modelling approach for the design of azaindole derivatives as DprE1 inhibitors for tuberculosis. *J. Molec. Graph. Model.*, 2020, no. 101, pp. 107718.
55. Tiwari R., Miller P.A., Chiarelli L.R., Mori G., Šarkan M., Centárová I., Cho S., Mikušová K., Franzblau S.G., Oliver A.G., Miller M.J. Design, Syntheses, and Anti-TB Activity of 1,3-Benzothiazinone Azide and Click Chemistry Products Inspired by BTZ043. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 266-270.
56. Tiwari R., Miller P.A., Cho S., Franzblau S.G., Miller M.J. Syntheses and Antituberculosis Activity of 1,3-Benzothiazinone Sulfoxide and Sulfone Derived from BTZ043. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 128-133.
57. Tiwari R., Möllmann U., Cho S., Franzblau S.G., Miller P.A., Miller M.J. Design and syntheses of anti-tuberculosis agents inspired by BTZ043 using a scaffold simplification strategy. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, vol. 5, no. 5, pp. 587-591. doi: 10.1021/ml500039g.
58. Tiwari R., Moraski G.C., Krchňák V., Miller P.A., Colon-Martinez M., Herrero E., Oliver A.G., Miller M.J. Thiolates chemically induce redox activation of BTZ043 and related potent nitroaromatic anti-tuberculosis agents. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, vol. 135, no. 9, pp. 3539-3549. doi: 10.1021/ja311058q.
59. Trefzer C., Škovierová H., Buroni S., Bobovská A., Nenci S., Molteni E., Pojer F., Pasca M.R., Makarov V., Cole S.T., Riccardi G., Mikušová K., Johnsson K. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2'-oxidase DprE1. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, vol. 134, no. 2, pp. 912-915. doi: 10.1021/ja211042r.
60. Wang P., Batt S.M., Wang B., Fu L., Qin R., Lu Y., Li G., Besra G.S., Huang H. Discovery of novel thiophene-arylamine derivatives as DprE1 Inhibitors with potent antimycobacterial activities. *J. Med. Chem.*, 2021, vol. 64, no. 9, pp. 6241-6261. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00263.

61. Xiong L., Gao C., Shi Y.J., Tao X., Rong J., Liu K.L., Peng C.T., Lei Q., Zhang Y.W., Yu L.T., Wei Y.Q., Wang N.Y. Identification of a new series of benzothiazinone derivatives with excellent antitubercular activity and improved pharmacokinetic profiles // *RSC Advances*. – 2018. – Vol. 8, № 20. – P. 11163-11176.
62. Zhang G., Aldrich C. C., Howe M. Spirocyclic and bicyclic 8 nitrobenzothiazinones for tuberculosis with improved physicochemical and pharmacokinetic properties // *ACS Med. Chem. Letters*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 348-351.
63. Zhang G., Guo S., Cui H., Qi J. Virtual screening of small molecular inhibitors against DprE1 // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 524. doi: 10.3390/molecules23030524.
61. Xiong L., Gao C., Shi Y.J., Tao X., Rong J., Liu K.L., Peng C.T., Lei Q., Zhang Y.W., Yu L.T., Wei Y.Q., Wang N.Y. Identification of a new series of benzothiazinone derivatives with excellent antitubercular activity and improved pharmacokinetic profiles. *RSC Advances*, 2018, vol. 8, no. 20, pp. 11163-11176.
62. Zhang G., Aldrich C.C., Howe M. Spirocyclic and bicyclic 8 nitrobenzothiazinones for tuberculosis with improved physicochemical and pharmacokinetic properties. *ACS Med. Chem. Letters*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 348-351.
63. Zhang G., Guo S., Cui H., Qi J. Virtual screening of small molecular inhibitors against DprE1. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 3, pp. 524. doi: 10.3390/molecules23030524.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кукурика Анастасия Владимировна

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки,
врач-фтизиатр.

Украина, г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7.

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Anastasia V. Kukurika

Makeevka Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

7, Sormovskaya St., Makeevka, Ukraine.

Email: nastya_kukurika@mail.ru

Поступила 14.09.2021

Submitted as of 14.09.2021