

УДК 546.47+615.281.8+577.112.37

## УВЕЛИЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОСТИ ЭФИРОВ N-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ КАК ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А *IN VITRO* ЗА СЧЕТ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С ЦИНКОМ(II)

© 2024 г. Т. М. Гараев<sup>a</sup>, И. И. Юдин<sup>a</sup>, Н. В. Бреслав<sup>a</sup>, Т. Е. Савочкина<sup>a</sup>,  
А. С. Крепкая<sup>a</sup>, Т. В. Гребенникова<sup>a</sup>, С. Е. Никифорова<sup>b</sup>,  
И. И. Мышлецов<sup>b</sup>, В. В. Авдеева<sup>b,\*</sup>, Е. А. Малинина<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098 Россия

<sup>b</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: avdeeva.varvara@mail.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 29.11.2023 г.

Принята к публикации 07.12.2023 г.

В качестве противовирусных низкомолекулярных агентов предложены карбоциклические производные N-ацилированных эфиров L-аминокислот с ароматическими карбоновыми кислотами. Для повышения растворимости в воде ингибиторов, нерастворимых в водных растворах, целевые соединения использованы в виде комплексов цинка(II). Показано, что гидрофобные органические соединения в виде координированных цинком(II) лигандов способны подавлять репликацию штамма вируса гриппа А, устойчивого к препаратам адамантанового ряда. Установлено, что хлорид цинка(II) в используемой концентрации не оказывает противовирусного и токсического влияния в экспериментах *in vitro*.

**Ключевые слова:** грипп А, противовирусная активность, растворимость в воде, цинк, L-аминокислоты, ароматические карбоновые кислоты

**DOI:** 10.31857/S0044457X24050113, **EDN:** YEWODX

### ВВЕДЕНИЕ

С появлением новых штаммов высоковирулентных вирусов, приводящих к эпидемиям и пандемиям [1], возникает необходимость инновационных разработок новых противовирусных препаратов, безопасных для организма человека. Создание этиотропных препаратов на базе низкомолекулярных химических соединений, ингибирующих определенные стадии репликационного цикла вируса путем прямого взаимодействия с вирусной частицей, является наиболее перспективным методом лечения и профилактики социально значимых вирусных инфекций. Возникающая устойчивость вирусов к существующим препаратам прямого действия требует постоянной разработки и поиска новых биологически активных малотоксичных для организма молекул, способных подавлять размножение вирусов.

Разработка лекарственного препарата для лечения инфекций, вызываемых пандемическими штаммами вируса гриппа А, требует междисциплинарного под-

хода, который охватывает медицинскую вирусологию, фармхимию, биоинформатику и обуславливает применение самых современных методов разработки фармацевтических препаратов с заданными свойствами и исследование вирусов, в том числе молекулярный докинг, генетическую инженерию, компьютерные биоинформационные технологии и т.д. Итоговая молекула кандидатного соединения должна быть не только высокоселективной в отношении белка мишени, но и обладать высоким химиотерапевтическим индексом и биодоступностью.

Наиболее известным блокатором ионных каналов является римантадин гидрохлорид, который блокирует протонпроводящий канал М2 вируса гриппа А [2–6]. Ранее был предложен способ преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда путем введения новых функциональных групп (карбоксильной, гидроксильной, имидазольной, индольной и др.) в аминоадамантановый карбоцикл с использованием для

этого аминокислот, пептидов или других физиологически важных соединений [7–9]. Установлено, что полученный ряд адамантил-аминокислот и пептидов способен ингибировать высокопатогенные штаммы вирусов гриппа А, включая А/Н1N1pdm09, А/Н5N1, А/Н3N2 и др. [10–12].

Разработка и создание низкомолекулярных ингибиторов нового класса блокаторов ионных каналов РНК-содержащих вирусов на основе соединений N-ацилпептидов и комплексов биометаллов на их основе, стабилизированных неорганическими анионами, которые проявляют противовирусные свойства в отношении белка мишени (вирусного ионного канала), являются весьма актуальной задачей современной медицины.

Одним из способов использования нерастворимых в воде органических соединений является применение ионов металлов в качестве модификаторов, которые позволяют получать комплексные соединения металлов [13–20], в том числе цинка [21–25], с органическими соединениями в виде водорастворимых форм. Ранее [26–28] нами были синтезированы новые карбоциклические производные аминокислот и впервые показано, что использование соединений в виде *in situ* комплексов с хлоридом железа(II) позволяет исследовать их противовирусные свойства.

В настоящей работе изучены противовирусные свойства производных аминокислот с карбоциклами, отличными от молекулы адамантана. Такой выбор обусловлен определенными требованиями к структуре молекулы, способной к образованию комплексов с биометаллами, такими как цинк, железо, медь и т.д. Данные соединения были использованы в виде комплексов цинка с целью увеличения растворимости карбоциклических производных аминокислот в воде.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений **1–4** проводили по методикам, указанным в работах [26, 28]. Данные физико-химических методов анализа (ИК-спектроскопии,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, элементного анализа) представлены в файле с доп. информацией и совпадают с данными работ [26, 28].  $\text{ZnCl}_2$  (98%, Sigma-Aldrich) применяли без дополнительной очистки. В качестве исходного раствора для получения комплексов хлорида цинка(II) с соединениями **1–4** использовали приготовленный раствор 13.6 мг  $\text{ZnCl}_2$  в 10 мл воды (1.0 ммоль). Рассчитанные двойные порции (0.2 ммоль) соединений **1–4** растворяли в 100 мкл этанола. Затем в каждую

пробирку добавляли по 100 мкл приготовленного маточного раствора  $\text{ZnCl}_2$  (0.1 ммоль). Объем растворов доводили дистиллированной водой до 1 мл и полученную смесь перемешивали в пробирке с крышкой (объем 1.5 мл) до получения бесцветных прозрачных растворов. Полученный исходный раствор действующего вещества далее разбавляли средой DMEM до рабочих растворов с концентрацией 5.0 и 10 мкг/мл, которые использовали в дальнейших биологических исследованиях.

**Методы.** Элементный анализ на углерод, водород и азот проводили на автоматическом элементном анализаторе Carlo Erba CHNS-3 FA 1108. ИК-спектры целевых соединений в виде суспензий Nujol mull регистрировали на ИК-фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-10 в диапазоне 4000–600  $\text{cm}^{-1}$  с использованием пластинок NaCl. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов исследуемых веществ в  $\text{CD}_3\text{CN}$  записывали на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-300 (Германия) на частотах 300.3 и 75.49 МГц соответственно с внутренней дейтериевой стабилизацией. В качестве внешнего стандарта использовали тетраметилсилан. Данные совпадают с представленными ранее [26, 28].

**Вирусы.** В работе использовали штамм вируса гриппа А А/IV-Orenburg/83/2012(Н1N1)pdm09, выделенный от пациента в культуре клеток MDCK в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России в период пандемии гриппа 2009 г. Штамм был резистентным к действию препаратов римантадин и амантадин.

**Культура клеток.** В работе использовали трехдневный монослой перевиваемой клеточной линии MDCK, выращенный на среде Игла MEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина и антибиотиков — 150 ед/мл пенициллина и 150 ед/мл стрептомицина. Клетки MDCK получены из Государственной коллекции культур клеток НИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

**Определение противовирусной активности синтетических соединений в отношении вирусов.** Противовирусную активность синтезированных соединений изучали по снижению репродукции вируса в культуре клеток MDCK с детекцией результатов методом клеточного иммуноферментного анализа, как это было описано ранее [29–31].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез новых карбоциклических производных дипептидов проводили в одну стадию в экви-

молярном соотношении в условиях метода смешанных ангидридов (схема 1).

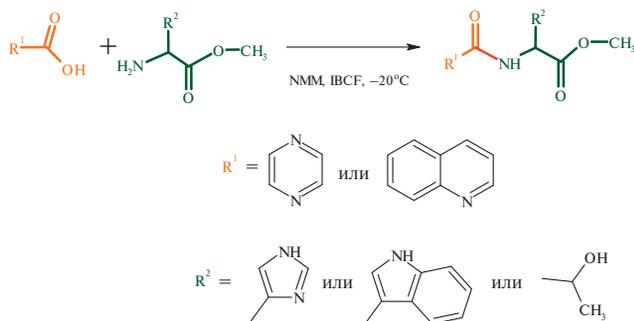


Схема 1.

Строение соединений **1–4**, изученных в работе, представлено на рис. 1. Соединения идентифицированы методами ИК-спектроскопии,  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрального анализа; данные совпадают с указанными в [26, 28]. Отметим, что соединение **1** выделено в виде монокристаллов и охарактеризовано методом РСА [26].

При изучении соединений **1–4** была установлена их недостаточная растворимость в водных растворах (в частности, в среде DMEM) и, как следствие, весьма низкая противовирусная активность или ее полное отсутствие. Для получения истинных растворов требовалась значительная доля органического растворителя по отношению к водной фазе, что приводило к токсическому экранирующему эффекту, т.е. к ситуации, когда трудно отличить токсическое действие растворителя от цитопато-

логического действия вируса. Для преодоления проблемы доступности представленных соединений в экспериментах *in vitro* в настоящей работе получены комплексы соединений с хлоридом цинка(II). Комплексы цинка получали аналогично комплексам железа(II) с соединениями **1–4** [26, 28]. Соединения **1–4** растворяли в минимуме органического растворителя, в который вносили готовый раствор  $ZnCl_2$  заданной концентрации исходя из соотношения металл (M) : лиганд (L) = 1 : 2, и далее раствор доводили с помощью среды DMEM до требуемых концентраций.

При добавлении к твердому соединению (**1–4**, 0.2 ммоль) расчетного количества хлорида цинка(II) (0.1 ммоль) из стокового раствора (1.0 мМ) при соотношении M : L = 1 : 2 образуется прозрачный бесцветный раствор, свидетельствующий о том, что комплексообразование цинка(II) происходит с образованием водорастворимых комплексов.

Возможные структуры комплексов, образующихся *in situ* в воде при добавлении лиганда L к реакционному раствору  $MCl_2$  (M = Fe, Zn), показаны на рис. 2. Вероятнее всего, координационное окружение металла образовано двумя координированными лигандами, а молекулы воды достраивают координационную сферу металла до КЧ = 6, образуя комплексы  $[ML_2(H_2O)_2]Cl_2$ . При этом образуются два пятичленных металлоцикла M–N–C–C–O, которые стабилизируют структуру образующегося комплекса.

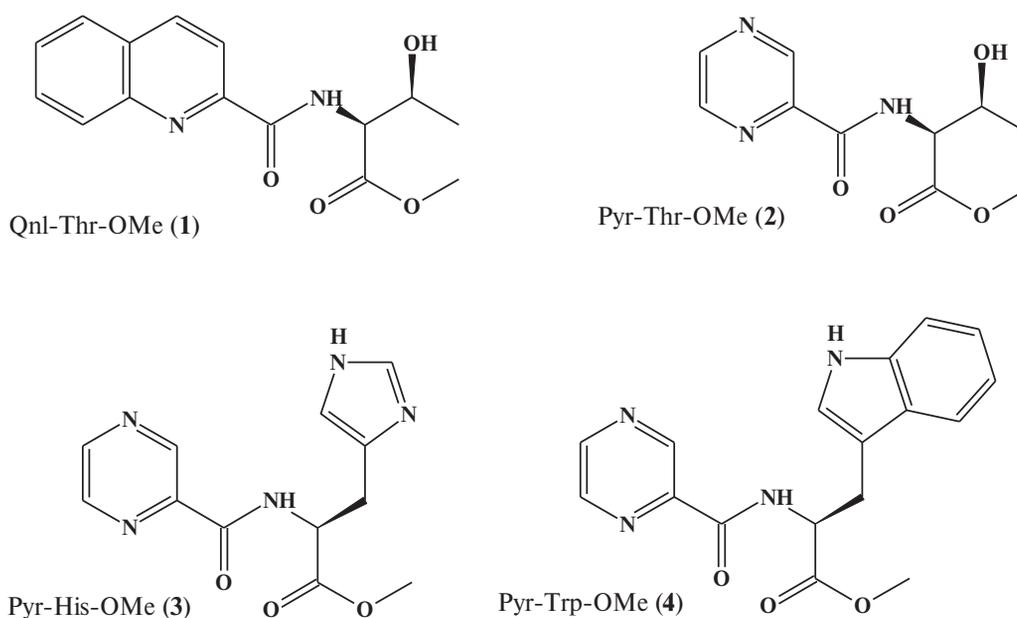
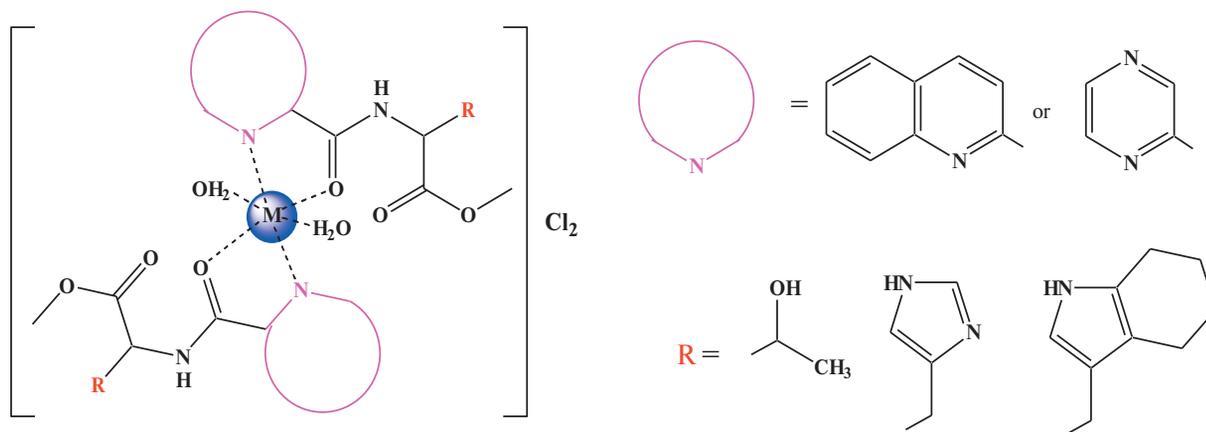


Рис. 1. Строение соединений **1–4**.



**Рис. 2.** Предполагаемые структуры комплексов с  $L = 1-4$ , образующихся *in situ* при добавлении  $MCl_2$  ( $M = Zn, Fe$ ) к лигандам  $L$  в соотношении  $M : L = 1 : 2$ .

**Таблица 1.** Изучение противовирусной активности соединений в отношении штамма вируса гриппа A/IV-Orenburg/83/2012(H1N1)pdm09

Соединения	Подавление вирусной активности соединениями в различных концентрациях, %	
	5.0 мкг/мл	10 мкг/мл
1 + $ZnCl_2$	43	56
2 + $ZnCl_2$	0	12
3 + $ZnCl_2$	0	0
4 + $ZnCl_2$	0	3
Римантадин гидрохлорид	0	0
$ZnCl_2$ (2 экв., водный раствор)	0	0

Отметим, что из растворов, содержащих хлорид металла(II) и лиганд  $L$  в воде или в системе вода/ $CH_3CN$ , в течение суток выпадает в осадок лиганд  $L$ . Таким образом, комплексы цинка(II) в индивидуальном виде не выделены, так же как не были получены аналогичные комплексы железа(II) [26, 28]. Соединения **1–4** переходят в растворимую форму при добавлении водных растворов ионов металлов, но идентифицировать сами комплексные соединения, образующиеся *in situ*, на данный момент не представляется возможным.

В табл. 1 представлены средние значения результатов испытаний противовирусной активности синтезированных комплексов железа(II) [26, 28] и цинка(II) из параллельных опытов (три значения), проведенных в аналогичных условиях, в отношении вируса A/IV-Orenburg/83/2012(H1N1)pdm09.

Результаты, полученные в этих опытах, соответствуют нормальному распределению.

Из данных табл. 1 видно, что пандемический штамм вируса гриппа A/IV-Orenburg/ 83/2012 (H1N1)pdm09 избирательно чувствителен к изучаемым соединениям.

Представленные соединения **1–4** содержат в качестве N-заместителя 2-пиразиновую и 2-хинальдинкарбоновую кислоты. Для таких структур можно ожидать образование классического бидентатного комплекса через карбонильный атом кислорода и гетероциклический атом азота, как показано на рис. 2.

Соединения **3** и **4** содержат в своей структуре ароматические гетероциклические аминокислоты гистидин и триптофан. При конструировании модельных соединений-ингибиторов принимали во внимание тот факт, что белок M2 вируса гриппа A специфичен для протонной проводимости и активируется при низком значении pH путем активации “шлюзового” механизма, образованного парой His37-Trp41 на внутренней поверхности канала M2. Предполагалось, что присутствие этих аминокислотных остатков в поре канала может вызвать процессы, конкурентные протонированию имидазольных колец остатка гистидина в положении 37, или нарушить взаимодействие пары His37-Trp41, что приведет к нарушению проводящей функции канала M2. Производное, содержащее остаток гистидина (соединение **3**), не достигает 50%-ного подавления репродукции вируса ( $ID_{50}$ ) при 10 мкг/мл и при использовании обоих металлов в качестве комплексообразующего агента. Соединение **4**, напротив, поразному проявляет противовирусные свойства в зависимости от металла. При использовании хлорида

цинка ИД<sub>50</sub> не была достигнута при 10 мкг/мл, однако при переходе к хлориду железа(II) соединение **4** ингибирует репродукцию вируса в концентрации 10 мкг/мл [28]. В данном случае использование хлорида железа для образования комплекса является предпочтительным.

Соединение **1** проявляет наибольший противовирусный эффект в отношении адамантан-резистентного штамма вируса гриппа А из исследованных в этой работе соединений. Структура соединения **1** аналогична структуре известного соединения 2-хинальдин-серин-метилвый эфир [32] (рис. 3).

В данном случае в состав молекулы соединения **1** входит L-треонин вместо остатка L-серина. Эксперименты *in vitro* с соединением Qln-Ser-OMe проведены в отношении вируса гриппа А/Калифорния/07/2009(H1N1)pdm09, устойчивого к действию ремантадина. Ингибирующая доза (ИД<sub>50</sub>) для соединения Qln-Ser-OMe составила 5.8 мкг/мл [32]. Штамм А/ИВ-Orenburg/83/2012(H1N1)pdm09, используемый в наших опытах *in vitro*, подобен эталонному штамму А/Калифорния/07/2009(H1N1)pdm09 и содержит те же аминокислотные замены, что и эталонный пандемический штамм вируса гриппа А, выделенный в Калифорнии (США). Нужно отметить, что в исследованиях [32] использовали смесь со значительным количеством спирта по общему объему пробы с NEPES-буфером и средой DMEM для растворения ингибиторов. В нашем эксперименте удалось преодолеть низкую растворимость этого класса соединений, используя ионы цинка(II) и железа(II) в качестве хелатирующих агентов. Противовирусные свойства соединения **1** при использовании цинка(II) несколько ниже, чем при использовании железа(II) [26], однако эта разница не столь значительна, чтобы отдать предпочтение в пользу ионов железа(II). Более того, следует отметить, что соединение **1** несколько более активно, чем соединение Qln-Ser-OMe [32].

Отсутствие ингибирующего эффекта римантадина гидрохлорида косвенно свидетельствует о резистентности данного штамма вируса гриппа к препаратам ремантадин и амантадин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использованный в настоящей работе способ увеличения водной растворимости гидрофобных соединений азотсодержащих гетероциклов с остатками эфиров L-аминоокислот за счет комплексообразования биометаллов, в данном случае цинка(II), может быть применен для решения

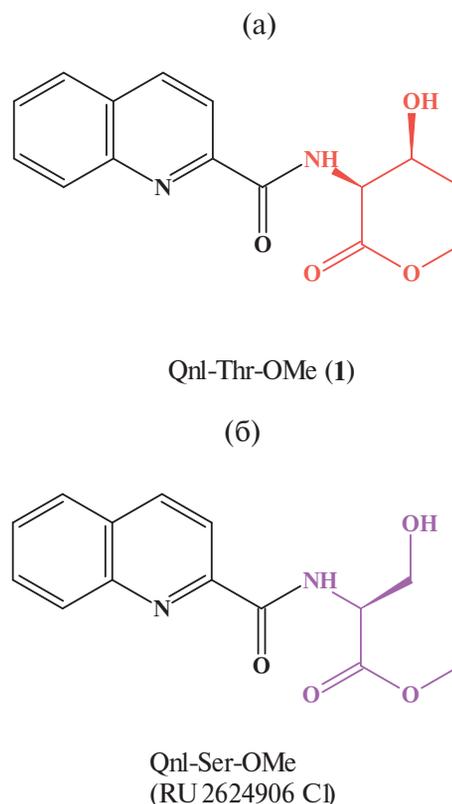


Рис. 3. Структурные формулы производных 2-хинальдинкарбоновой кислоты с эфирами гидроксикаминокислот треонина (а) и серина (б).

проблем с растворимостью целевых соединений в водных растворах при тестировании соединений в опытах *in vitro*, где водорастворимость соединений играет важную роль в достижении результата. Показано, что присутствие в монослое клеток ионов цинка(II) в концентрациях, необходимых для комплексообразования, не оказывает влияния на рост клеток и репликацию вируса.

Комплекс цинка(II) с соединением **1** оказался наиболее активным ингибитором вирусной репликации в опыте *in vitro*. Активность при 5.0 мкг/мл составила 43% подавления вирусной продукции, а при 10.0 мкг/мл — 53%. Таким образом, присутствие в молекуле соединения в качестве N-ацильного заместителя 2-хинальдинкарбоновой кислоты более предпочтительно для достижения противовирусного эффекта, чем присутствие остатка 2-пиазинкарбоновой кислоты (соединения **2–4**). Это сравнение, продемонстрированное в экспериментах *in vitro*, согласуется с данными, полученными для той же вирусной мишени при использовании комплексов соединений с хлоридом железа(II) [26, 28].

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-23-00142). <https://rscf.ru/project/23-23-00142/>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные по адресу <https://doi.org/10.31857/S0044457X24050113>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sarkar A., Mandal K. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021. V. 60. P. 23492. <https://doi.org/10.1002/anie.202107481>
2. Davies W.L., Grunnert R.R., Haff R.F. et al. // *Science.* 1964. V. 44. P. 862.
3. Togo Y., Hornick R.B., Dawkins A.T. // *J. Am. Med. Assoc.* 1968. V. 203. P. 1089.
4. Wendel H.A., Snyder M.T., Pell S. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1966. V. 7. P. 38.
5. Okada A., Miura T., Takeuchi H. // *Biochemistry.* 2001. V. 40. P. 6053.
6. Avdeeva V.V., Garaev T.M., Malinina E.A. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. V. 67. P. 28. <https://doi.org/10.1134/S0036023622010028>
7. Shibnev V.A., Deryabin P.G., Garaev T.M. et al. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017. V. 43. P. 517.
8. Garaev T.M., Odnorovov A.I., Grebennikova T.V. et al. // *Adv. Pharm. Bull.* 2021. V. 11. P. 700.
9. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. et al. // *Pharm. Chem. J.* 2012. V. 46. P. 36.
10. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П. и др. Пат. RU 2461544 C1. 2012.
11. Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ширяев А.К. Пат. RU 2553991 C1. 2008.
12. Шибнев В.А., Дерябин П.Г., Бурцева Е.И. Пат. RU 2572102 C1. 2014.
13. Caetano-Silva M.E., Cilla A., Bertoldo-Pacheco M.T. et al. // *J. Food Comp. Anal.* 2018. V. 68. P. 95. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.03.010>
14. Lebedeva N.S., Mal'kova E.A., Pavlycheva N.A. et al. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2004. V. 30. P. 864. <https://doi.org/10.1007/s11173-005-0006-5>
15. Zhdanova K.A., Savel'eva I.O., Usanov A.Yu. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. V. 67. P. 1756. <https://doi.org/10.1134/S0036023622601209>
16. Dojer B., Golobič A., Babič N. et al. // *J. Mol. Struct.* 2022. V. 1265. P. 133393. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133393>
17. Chuprin A.S., Dudkin S.V., Vologzhanina A.V. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2023. V. 68. P. 713. <https://doi.org/10.1134/S003602362360065X>
18. Jacob W., Mukherjee R. // *Inorg. Chim. Acta.* 2006. V. 359. P. 4565. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.07.003>
19. Leite S.M.G., Lima L.M.P., Gama S. et al. // *Inorg. Chem.* 2016. V. 55. P. 11801. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01884>
20. Wei Liao, Ziwei Zhu, Chenglian Feng et al. // *J. Environ. Sci.* 2023. V. 127. P. 495. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2022.06.002>
21. Gur'eva Y.A., Zalevskaya O.A., Kuchin A.V. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. V. 49. P. 631. <https://doi.org/10.1134/S1070328423700665>
22. Uvarova M.A., Novikova M.V., Eliseenkova V.A. et al. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. V. 49. P. 680. <https://doi.org/10.1134/S1070328423600419>
23. Betancourth J.G., Sánchez-Rodríguez N.E., Giraldo-Dávila D. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2022. V. 67. P. 2200. <https://doi.org/10.1134/S0036023622600782>
24. Ivanova I.S., Tsebrikova G.S., Ilyukhin A.B. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2023. <https://doi.org/10.1134/S0036023623601393>
25. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S. et al. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2023. V. 49. P. 593. <https://doi.org/10.1134/S1070328423600158>
26. Garaev T.M., Yudin I.I., Breslav N.V. et al. // *Tetrahedron.* 2023. V. 151. № 133785.
27. Garaev T., Breslav N., Grebennikova T. et al. // *Proc. 9th Int. Electron. Conf. Med. Chem., 1–30 November 2023, MDPI: Basel, Switzerland.* <https://doi.org/10.3390/ECMC2023-15805>
28. Garaev T.M., Yudin I.I., Breslav N.V. et al. // *Curr. Pharm. Res.* 2023 (in press).
29. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. et al. // *Pharm. Chem. J.* 2012. V. 46. P. 1.
30. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Ленева И.А. и др. // *Вопр. вирусологии.* 2007. № 2. С. 24.
31. Ленева И.А., Фадеева Н.И., Федякина И.Т. и др. // *Хим.-фарм. журн.* 1994. № 9. С. 4.
32. Шибнев В.А., Дерябин П.Г., Бурцева Е.И. Пат. RU 2624906 C1. 2015.

**INCREASING THE WATER SOLUBILITY OF N-ACYL-SUBSTITUTED  
AMINO ACID ESTERS AS INHIBITORS OF THE REPLICATION  
OF MODERN INFLUENZA A VIRUS STRAINS  
IN VITRO DUE TO ZINC(II) COMPLEXATION**

**T. M. Garaev<sup>a</sup>, I. I. Yudin<sup>a</sup>, N. V. Breslav<sup>a</sup>, T. E. Savochkina<sup>a</sup>, A. S. Krepkaya<sup>a</sup>, T. V. Grebennikova<sup>a</sup>,  
S. E. Nikiforova<sup>b</sup>, I. I. Myshletsov<sup>b</sup>, V. V. Avdeeva<sup>b,\*</sup>, E. A. Malinina<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>*National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 123098 Russia*

<sup>b</sup>*Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: avdeeva.varvara@mail.ru*

This article proposes carbocyclic derivatives of N-acylated esters of L-amino acids with aromatic carboxylic acids as antiviral low-molecular agents. To increase the water solubility of inhibitors that are insoluble in aqueous solutions, the target compounds were used in the form of zinc(II) complexes. It has been shown that hydrophobic organic compounds in the form of zinc(II)-coordinated ligands are capable of suppressing the replication of an influenza A virus strain resistant to adamantane-type drugs. Zinc(II) chloride at the concentration used does not have antiviral or toxic effects in experiments *in vitro*.

**Keywords:** influenza A, antiviral activity, water solubility, zinc, L-amino acids, aromatic carboxylic acids