

М. А. Брусина^{1, 2*}, Д. Н. Николаев¹, В. С. Фундаменский²,
В. В. Гуржий³, А. А. Золотарев³, А. В. Селитренников⁴, Ю. Э. Зевацкий^{2, 4},
А. М. Потапкин¹, С. М. Рами², Л. Б. Пиотровский¹

ВОДОРАСТВОРИМАЯ ФОРМА 1-АЛКИЛ(АРИЛ)ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИЭТАНОЛАММОНИЕВОЙ СОЛИ 1-ПРОПИЛИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

¹ Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; *e-mail: mashasemen@gmail.com

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Россия, 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26.

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7 – 9.

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18.

Получены водорастворимые формы для ряда 1-алкил(арил)имидазол-4,5-дикарбонновых кислот. Проведено исследование противосудорожной активности 1-пропилимидазол-4,5-дикарбонновой кислоты и ее триэтанолламмониевой соли на модели NMDA-индуцированных судорог. Показано, что триэтанолламмониевая соль 1-пропилимидазол-4,5-дикарбонновой кислоты обладает противосудорожным действием, в то время как сама кислота — судорожным. Изменение фармакологического профиля вещества связано с образованием ионных пар или ассоциатов, существующих даже в полярной физиологической среде. Способность к ассоциации подтверждена кондуктометрическим методом. Структура соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбонновой кислоты с триэтанолламином установлена методом РСА.

Ключевые слова: 1-алкил(арил)имидазол-4,5-дикарбонновые кислоты; триэтанолламмониевые соли; противосудорожная активность; молекулярная структура; рентгеноструктурный анализ.

Среди 1- и 2-алкилзамещенных имидазол-4,5-дикарбонновых кислот (4,5-ИДК) известны соединения, проявляющие как NMDA-агонистическую, так и NMDA-антагонистическую активность, причем тип действия зависит от липофильности молекулы [1, 2]. Однако в связи с низкой растворимостью данных соединений в воде для достижения эффективных концентраций приходится использовать смешанные растворители [1]. Поэтому целью данной работы было создание водорастворимых форм 1-замещенных 4,5-ИДК, сравнение их физико-химических характеристик с характеристиками исходных 1-замещенных 4,5-ИДК и оценка противосудорожной активности водорастворимой формы 1-пропил-4,5-ИДК. 1-Пропил-4,5-ИДК выбрана в качестве ключевого объекта исследования, так как ранее на изолированных пирамидных нейронах гиппокампа крысы и на модели NMDA-индуцированных судорог при прямом внутрижелудочковом введении в головной мозг показано, что это соединение является одним из наиболее перспективных в данном ряду для дальнейшего изучения [1, 2].

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы в DMSO-d₆ на приборе Bruker AVANCE III-400 (400 МГц), внутрен-

ний стандарт TMS. Температуры плавления определены на приборе Franz Kustner Nacht НМК.

4,5-ИДК (Ia) получена по методу [3]. **1-Алкил-4,5-ИДК (Ib – f)** получены по методу [4]. **1-Фенил-4,5-ИДК (Ig)** получена по методу [5]. ТЭА (“Нева Реактив”, Россия). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,52 (т, J 4,8 Гц 6H, CH₂CH₂OH), 3,43 (т, J 4,8 Гц 6H, CH₂CH₂OH), 4,44 (уш. с, OH).

Моносоли 1-замещенных имидазол-4,5-дикарбонновых кислот с триэтанолламином (IIa – g). При комнатной температуре смешивают 5 ммоль 1-замещенной имидазол-4,5-дикарбонновой кислоты (Ia – g), 5 ммоль триэтанолламина (1,34 мл 50 % водного раствора) и 7 мл воды. Реакционную массу перемешивают 30 мин и оставляют на ночь. Отгоняют растворитель в вакууме. Полученное маслообразное соединение растирают с небольшим количеством спирта или эфира до кристаллического состояния, отфильтровывают образовавшийся осадок. Получают моносоли 1-замещенной имидазол-4,5-дикарбонновой кислоты с триэтанолламином (IIa – g).

Соль 4,5-ИДК с триэтанолламином (IIa). Выход 92 %, T_{пл} 93 – 95 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,28 (т, J 4,8 Гц, 6H, CH₂CH₂OH), 3,76 (т, J 4,8 Гц 6H, CH₂CH₂OH), 5,18 (уш. с, CH₂CH₂OH, COOH), 7,58 (с, 1H, CH), 8,90 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 42,91; H

6,24; N 13,59. $C_{11}H_{19}N_3O_7$. Вычислено, %: C 43,28; H 6,27; N 13,76.

Соль 1-метил-4,5-ИДК с триэтаноломином (Пб). Выход 90 %, $T_{\text{пл}}$ 109 – 111 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3,28 (т, J 4,8 Гц, 6H, CH_2CH_2OH), 3,78 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 3,88 (т, J 7,2 Гц, 3H, CH_3), 5,18 (уш. с, CH_2CH_2OH , COOH), 7,70 (с, 1H, CH), 8,90 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 44,59; H 6,47; N 13,09. $C_{12}H_{21}N_3O_7$. Вычислено, %: C 45,14; H 6,63; N 13,16.

Соль 1-этил-4,5-ИДК с триэтаноломином (Пс). Выход 99 %, $T_{\text{пл}}$ 123 – 124 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,31 (т, J 7,2 Гц, 3H, CH_2CH_3), 3,22 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 3,71 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 4,41 (кв, J 7,2 Гц 2H, CH_2CH_3), 5,12 (уш. с, CH_2CH_2OH , COOH), 7,70 (с, 1H, CH), 8,86 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 46,38; H 6,57; N 12,34. $C_{13}H_{23}N_3O_7$. Вычислено, %: C 46,84; H 6,95; N 12,61.

Соль 1-пропил-4,5-ИДК с триэтаноломином (Пд). Выход 92 %, $T_{\text{пл}}$ 106 – 107 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,82 (т, J 7,2 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,69 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,31 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 3,74 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 4,33 (т, J 7,2 Гц 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 5,17 (уш. с, CH_2CH_2OH , COOH), 7,70 (с, 1H, CH), 8,87 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 47,91; H 6,87; N 12,09. $C_{14}H_{25}N_3O_7$. Вычислено, %: C 48,41; H 7,25; N 12,10.

Соль 1-бутил-4,5-ИДК с триэтаноломином (Пе). Выход 87 %, $T_{\text{пл}}$ 89 – 90 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0,91 (т, J 7,2 Гц, 3H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,25 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,68 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,29 (т, J 4,8 Гц, 6H, CH_2CH_2OH), 3,76 (т, J 4,8 Гц, 6H, CH_2CH_2OH), 4,38 (т, J 7,2 Гц 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5,21 (уш. с, CH_2CH_2OH , COOH); 7,71 (с, 1H, CH); 8,90 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 49,62; H 7,34; N 11,32. $C_{15}H_{27}N_3O_7$. Вычислено, %: C 49,85; H 7,53; N 11,63.

Соль 1-бензил-4,5-ИДК с триэтаноломином (Пф). Выход 87 %, $T_{\text{пл}}$ 127 – 129 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3,32 (т, J 4,8 Гц, 6H, CH_2CH_2OH), 3,77 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 5,23 (уш. с, CH_2CH_2OH , COOH), 5,71 (с, 2H, $CH_2C_6H_5$), 7,21 – 7,31 (м, 5H, $C_{Ar}H$), 7,84 (с, 1H, CH), 8,90 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 54,47; H 6,07; N 10,59. $C_{18}H_{25}N_3O_7$. Вычислено, %: C 54,68; H 6,37; N 10,63.

Соль 1-фенил-4,5-ИДК с триэтаноломином (Пг). Выход 84 %, $T_{\text{пл}}$ 84 – 86 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3,32 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 3,77 (т, J 4,8 Гц 6H, CH_2CH_2OH), 5,20 (уш. с, CH_2CH_2OH , COOH), 7,32 – 7,43 (м, 5H, $C_{Ar}H$), 7,65 (с, 1H, CH), 8,98 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 53,40; H 5,71; N 10,79. $C_{17}H_{23}N_3O_7$. Вычислено, %: C 53,54; H 6,08; N 11,02.

Кондуктометрические измерения. Для кондуктометрических исследований использовали экспериментальную установку, методы обработки данных и уровень приближений теории, описанные в работе [6]. Константы диссоциации 1-пропил-4,5-ИДК и суммы подвижностей ее ионов определяли как средние значения по данным 3 кондуктометрических титрований, при этом смесь кислоты или ее моно- Na -соли (0,03 – 0,04 ммоль/л) и избытка $NaOH$ (0,07 –

0,08 ммоль/л) титровали соляной кислотой, концентрация которой в конце экспериментов составляла 0,15 – 0,20 ммоль/л. В аналогичных условиях провели опыты с гидрохлоридом триэтаноломина для определения отсутствующей в литературе подвижности его катиона. В расчетах использовали справочное значение константы диссоциации сопряженной кислоты триэтаноломина (pK_a 7,76) [7].

Монозамещенные соли 1-пропил-4,5-ИДК, натриевую и с триэтаноломином Pd, исследовали прямой кондуктометрией, концентрация соединений 0 – 0,45 ммоль/л. Теоретические зависимости удельной проводимости растворов от концентрации строили с учетом автопротолиза воды и присутствия 0,002 – 0,010 ммоль/л угольной кислоты, концентрацию которой в каждом эксперименте находили как дополнительное неизвестное [6, 8]. Для математической модели, учитывающей ассоциацию ионов, построение теоретической кривой усложняется дополнительным, по сравнению с примерами из литературы [6, 8 – 10], равновесием. Детали расчетной процедуры могут быть предоставлены по запросу.

Рентгеноструктурный анализ (РСА). Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов представлены в табл. 1. РСА выполнен на монокристалльном дифрактометре Agilent Technologies SuperNova Atlas ресурсного центра СПбГУ “Рентгенодифракционные методы исследования”. Первичная обработка и введение поправки на поглощение выполнены с использованием программного комплекса CrysAlisPro [11]. Первоначально структура определена прямым методом и уточнена с использованием программного комплекса WinSCD [12]. Атомы водорода в молекуле соединения Pd, кроме водорода карбоксильной группы, определены расчетным методом и уточнены в приближении жесткого тела. Атом водорода карбоксильной группы определен из разностного Фурье-синтеза. Далее структура уточнена МНК до R-фактора 0,044.

Рисунки кристаллической структуры получены с помощью программы Mercury 3.7 [13].

Кристаллографические параметры структуры $C_8H_{10}N_2O_4 \cdot C_6H_5NO_3$ ($C_{14}H_{25}N_3O_7$) депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CSD), регистрационный номер депонента CCDC 1510314¹.

Экспериментальная биологическая часть

Эксперименты выполнены на 48 мышах-самцах линии СВА массой 18 – 22 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00 – 20.00 при температуре (22 ± 2) °С. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

NMDA (“Sigma”, США) растворяли в дистиллированной воде, pH раствора доводили до 7,2 с помощью

¹ Данные РСА можно получить от авторов по запросу.

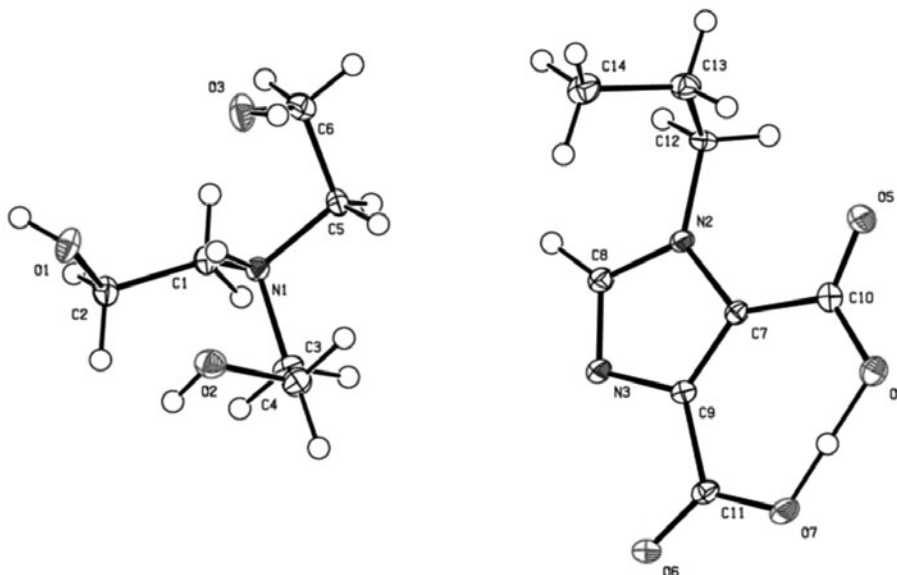


Рис. 1. Молекулярная структура триэтаноламмониевой соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (II_d) по данным РСА (нумерация атомов отличается от номенклатурной). Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с 50 % вероятностью.

ходов, и достоверно сокращалась длительность судорог за счет увеличения их интенсивности, что свидетельствовало о судорожном действии соединения Id. Солянокислая соль триэтанолamina также обладала судорожным действием: судороги после введения солянокислой соли ТЭА возникали в 86 % случаев, т.е. в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Соль II_d, напротив, проявляла выраженное противосудорожное действие. Она полностью купировала как наступление судорог, вызванных введением NMDA, так и такие признаки NMDA-индуцированных судорог, как тремор головы и “дикий бег”. При этом отличное от кислоты действие соли II_d не может быть объяснено влиянием триэтанолamina, поскольку его солянокислая соль, как и соединение Id, обладает судорожным действием.

Наблюдаемое в эксперименте изменение фармакологического профиля вещества связано, по всей видимости, с тем, что в физиологической среде триэтаноламмониевая соль II_d частично находится в виде контактных или сольватно-разделенных ионных пар (или более крупных ионных ассоциатов). В таком случае

через гематоэнцефалический барьер может проникать не сама кислота Id, а соответствующий ей ионный ассоциат, например, ТЭА-соль II_d в виде ионной пары. Размеры и геометрия ионной пары, а также зарядовое распределение в ней отличаются от таковых для молекулы соединения Id, что, по-видимому, и играет ключевую роль в наблюдаемом обращении фармакологического эффекта при переходе от кислоты к соли.

Подтверждение гипотезы ионной ассоциации получено с помощью кондуктометрического метода [6, 8, 9, 21]. Определены константы диссоциации кислоты Id, pK_1 3,58 и pK_2 7,65, и суммы подвижностей ионов при ее диссоциации по двум ступеням, $(\lambda_{H^+} + \lambda_{A^-})$ 384, $(\lambda_{H^+} + \lambda_{A^-})$ 398 См · см²/моль, а также сумма подвижностей ионов для гидрохлорида триэтанолamina $(\lambda_{B^+H} + \lambda_{Cl^-})$ 101 См · см²/моль.

Изучение электропроводности водных растворов моно-Na-соли 1-пропил-4,5-ИДК и моносоли 1-пропил-4,5-ИДК с ТЭА (II_d) показало, что моно-Na-соль полностью диссоциирована в водном растворе (экспериментальная кривая зависимости удельной проводимости водного раствора моно-Na-соли от concentra-

Таблица 2

Активность изучаемых соединений на модели NMDA-индуцированных судорог (NMDA, в/бр, 170 мг/кг), число независимых экспериментов $n = 12$

Соединение, 0,5 ммоль/кг ¹ , в/бр	Латентный период, с	Тремор, баллы	Штрауб, %	“Дикий бег”, баллы	Судороги, %	Длительность судорог, с	ЛИ ² , %
Контроль	374,2 ± 30,3	1,46 ± 0,31	44	1,56 ± 0,33	69	283,1 ± 33,2	44
Id	329,2 ± 48,3	1,16 ± 0,27	67	1,41 ± 0,29	69	178,1 ± 32,4*	68
II _d	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
Солянокислая соль триэтанолamina	350,3 ± 40,3	0,43 ± 0,14*	86*	1,86 ± 0,41	100	129,0 ± 20,2*	86*

¹ Эффективная доза определена в проведенных ранее исследованиях [2, 14].

² ЛИ — летальный исход.

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

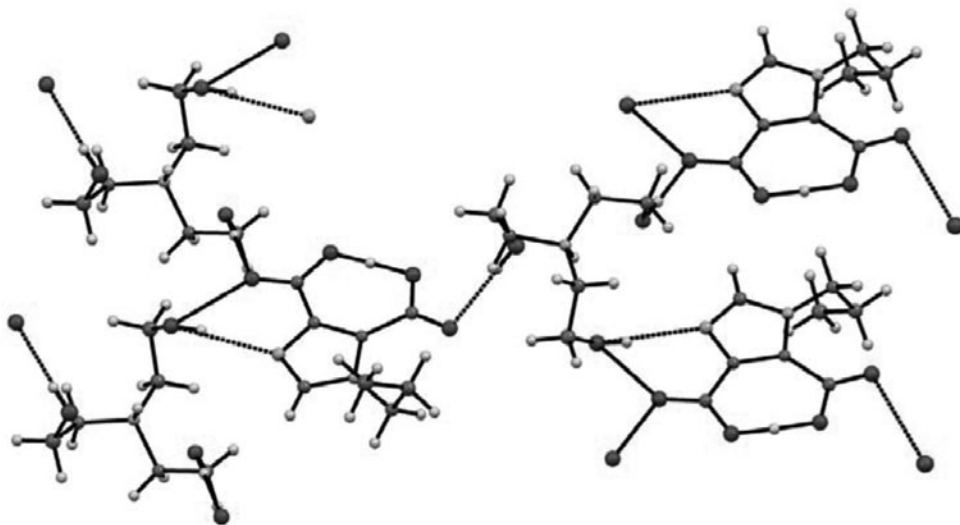


Рис. 2. Водородные связи в кристалле соединения Pd

пии соответствует теоретической кривой, построенной без учета ассоциации ионов), в то время как соль Pd склонна к ассоциации². Ее константа нестойкости составляет 10^{-2} , что соответствует доле ассоциированных молекул 4,4 % при концентрации 0,5 ммоль/л и pH 6.

Противоположно заряженные ионы в ионной паре удерживаются электростатическими взаимодействиями [21]. В случае ТЭА соли Pd дополнительная стабилизация ионных пар и ассоциатов может быть связана с образованием межмолекулярных водородных связей (ВС) между анионами и катионами. То, что такие ВС действительно образуются, по крайней мере, в твердой фазе, было показано с помощью РСА (рис. 1, 2).

В кристаллах соли Pd анион 1-пропил-4,5-ИДК имеет квазибициклическую структуру: первый цикл — это само имидазольное кольцо, второй “квазицикл” образован благодаря ВС O—H...O между 2 карбоксильными группами, одна из которых ионизована. При этом оставшийся в моноанионе карбоксильный водород фактически “обобществлен” между обеими карбоксильными группами: один контакт O...H составляет 1,17 Å, а второй — 1,25 Å (рис. 1). Возможно, что такая локализация карбоксильного водорода является следствием суперпозиции 2 моноанионов, в которых депротонированы различные карбоксильные группы. Триэтаноламмониевый катион имеет эндо-конформацию, типичную для прототранных структур [16 – 18].

За счет ВС в кристалле соли Pd образуется бесконечный слой, примерно перпендикулярный оси c (рис. 2); слои образуют трехмерную структуру, будучи

² В случае соли Pd минимизация относительных отклонений теоретических и экспериментальных значений удельной проводимости раствора методом нелинейной регрессии без учета ассоциации дало среднеквадратичное отклонение (СКО) 0,013, а в случае модели с учетом ассоциации — 0,0052 при прочих равных условиях (фиксированные значения констант диссоциации и подвижностей ионов, найденные в независимых экспериментах, см. выше).

связаны между собой Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями.

Таким образом, показано, что перевод кислоты Id в триэтаноламмониевую соль Pd не только повышает растворимость в воде, но и изменяет биологическое действие с судорожного на противосудорожное. Данный эффект, по-видимому, обусловлен тем, что соль Pd существует в виде ионной пары или более крупного ионного ассоциата даже в таком полярном окружении, как физиологическая среда. Ионной ассоциации способствуют множественные межмолекулярные водородные связи между катионными и анионными фрагментами соли, образование которых обусловлено благоприятным сочетанием уникальных структурных особенностей 1-пропил-4,5-ИДК и ТЭА.

Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания Минобрнауки России на выполнение работ в сфере научной деятельности № 10.735.2014/К (проект № 735) и государственного задания ФАНО России № 007-01354-17-00 от 24.01.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Б. Пиотровский, М. А. Думпис, Е. А. Блохина, А. Ю. Беспалов, *Актуальные вопросы профилактики и терапии интоксикаций*, Астерион, СПб (2005), сс. 29 – 38.
2. О. М. Ефремов, И. Я. Александрова, С. В. Куликов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 7 – 9 (2005).
3. H. Schubert, S. Hoffmann, G. Lehmann, I. Barthold, et al., *Z. Chem.*, **15**, 481 – 482 (1975).
4. И. Я. Александрова, В. С. Хрусталева, Н. В. Хромов-Борисов, *Ж. общей химии*, **19**(2), 416 – 420 (1983).
5. W. K. Anderson, D. Bhattacharjee, D. M. Houston, *J. Med. Chem.*, **32**, 119 – 127 (1989).
6. А. В. Селитренников, Ю. Э. Зевацкий, *Ж. общей химии*, **85**(1), 9 – 16 (2015).
7. J. A. Dean (ed.), *Lange's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill Professional, New York (1998).
8. Ю. Э. Зевацкий, А. В. Селитренников, *Ж. общей химии*, **83**(5), 745 – 753 (2013).
9. A. Apelblat, *J. Molec. Liquids*, **55**, 99 – 145 (2002).

10. Т. А. Худякова, А. П. Крешков, *Теория и практика кондуктометрического и хронокондуктометрического анализа*, Химия, Москва (1976).
11. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.36.20 (release 27 – 06 – 2012).
12. L. Akselrud, Yu. Grin, *J. Appl. Crystallogr.*, **47**, 803 – 805 (2014).
13. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, et al., *J. Appl. Crystallogr.*, **41**, 466 – 470 (2008).
14. А. М. Потапкин, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков и др., *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, **13**(2), 3 – 11 (2015).
15. Миронов А. Н. (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2012).
16. М. Г. Воронков, М. М. Расулов, *Хим.-фарм. журн.*, **41**(1), 3 – 7 (2007); *Pharm. Chem. J.*, **41**(1), 1 – 6 (2007).
17. А. N. Mirskova, R. G. Mirskov, S. N. Adamovich, M. G. Voronkov, *Chem. for Sustainable Develop.*, **19**, 429 – 439 (2011).
18. Г. Л. Старова, О. В. Франк-Каменецкая, В. С. Фундаментский и др., *Докл. АН СССР*, **260**(4), 888 – 892 (1981).
19. С. Н. Адамович, Г. А. Кузнецова, Т. В. Кашик и др., *Ж. общей химии*, **78**(9), 1523 – 1528 (2008).
20. ГОСТ 33034-2014, *Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Растворимость в воде*, Стандартинформ, Москва (2015).
21. И. П. Белецкая (ред.), *Ионы и ионные пары в органических реакциях*, Мир, Москва (1975).

Поступила 10.11.16

WATER-SOLUBLE FORM OF 1-ALKYL(ARYL)IMIDAZOLE-4,5-DICARBOXYLIC ACIDS: STRUCTURE AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF TRIETHANOLAMINE SALT OF 1-PROPYLIMIDAZOLE-4,5-DICARBOXYLIC ACID

М. А. Brusina^{1,2*}, D. N. Nikolaev¹, V. S. Fundamenskii², V. V. Gurzhi³, A. A. Zolotarev³, A. V. Selitrenikov⁴, Yu. E. Zevatskii^{2,4}, A. M. Potapkin¹, S. M. Ramsh², and L. B. Piotrovskii¹

¹ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197376 Russia

² St. Petersburg State Technological Institute, St. Petersburg, 190013 Russia

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

⁴ St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia

* e-mail: mashasemen@gmail.com

We have synthesized water-soluble forms of a series of 1-alkyl(aryl)imidazole-4,5-dicarboxylic acids. The anticonvulsant activity of 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid and its triethanolammonium salt was studied on the model of NMDA-induced convulsions. It was found that the triethanolammonium salt exhibited anticonvulsant activity while the acid itself produced convulsive action. Conversion of the pharmacological activity is related to the formation of ion pairs or associates that can exist even in polar physiological medium. The ability to form associates was proved by the conductometric method. The structure of 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid triethanolammonium salt was determined by x-ray diffraction analysis.

Keywords: 1-alkyl(aryl)imidazole-4,5-dicarboxylic acids; triethanolammonium salts; anticonvulsant activity; molecular structure; x-ray diffraction analysis.