

治疗缺血性脑损伤相关疾病的化合物

技术领域

本发明涉及具有抗脑缺血、抗缺血后炎症和抗惊厥作用，能够改善缺血性脑卒中患者神经功能缺损的化合物、药物组合物和用于治疗缺血性脑神经元损伤和坏死相关疾病的方法。

技术背景

脑白质是中枢神经系统的重要组成部分，是神经纤维聚集的地方。脑白质病变(WML)通常是由血流减少、血管供氧不足引起的。脑血液供应障碍（不足），难以满足脑组织代谢需要，从而产生的一系列症状。临床可表现为头晕、头痛、肢体麻木或短暂的意识丧失，严重者会造成脑功能不可逆的损伤甚至死亡。脑缺血相关的疾病有短暂性脑缺血发作（TIA）、缺血性脑卒中（脑梗死）、烟雾病、慢性脑供血不足等，也是导致患者认知功能下降和血管性痴呆的原因之一。

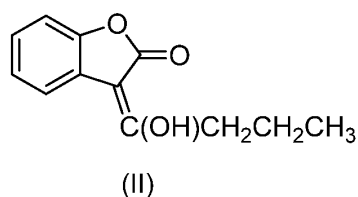
目前用于治疗脑缺血引起疾病的药物很多，但真正有效者为数不多。现有药物尼莫地平对脑缺血有预防作用，但治疗作用不肯定。从芹菜籽挥发油中提取的3-正丁基苯酚（NBP）于2005年在中国获批用于用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中，但目前作用机制尚不清楚，且在临床使用过程中可引起肝功能异常和消化道反应等不良反应。

脑缺血可导致不同程度的脑神经损伤和坏死，导致人体相应系统功能障碍，极大降低患者生存质量，目前仍需提供其他疗效更佳，具有抗脑缺血、抗缺血后炎症和抗惊厥作用，能够改善缺血性脑卒中患者神经功能缺损，并能改善记忆障碍，保护神经细胞和血脑屏障等作用的化合物。

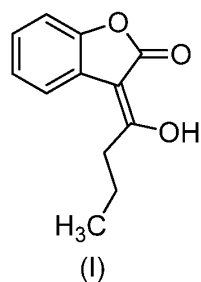
发明内容

本发明提供一种具有抗脑缺血、抗缺血后炎症和抗惊厥作用，能够改善缺血性脑卒中患者神经功能缺损的新型化合物，用于治疗缺血性脑神经元损伤和坏死相关疾病。

本发明提供了如下结构的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐：



本发明进一步提供了如下结构的式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐:



本发明还提供了一种药物组合物, 其包含本发明的式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体。

本发明还提供了一种药物组合物, 其包含本发明的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体。

本发明还提供了本发明式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐在用于制备治疗和/或预防缺血性脑损伤相关疾病药物中的应用。

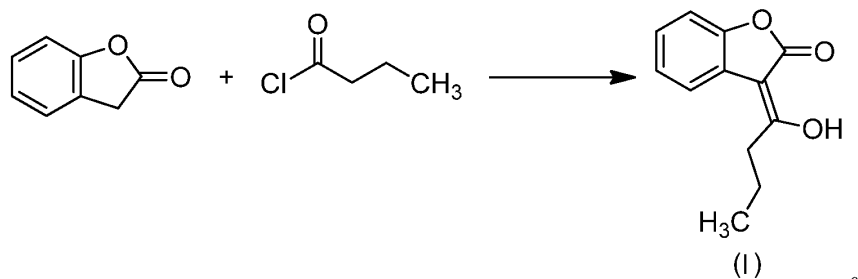
本发明还提供了本发明式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在用于制备治疗和/或预防缺血性脑损伤相关疾病药物中的应用。

本发明还提供了本发明所述组合物在用于制备治疗和/或预防缺血性脑损伤相关疾病药物中的应用。

本发明所述的缺血性脑损伤相关疾病包括但不限于缺血性脑卒中、血管性痴呆、脑缺血后炎症、惊厥、缺血性脑神经元损伤或坏死等。

本发明还提供了用于合成本发明式 (II) 化合物和式 (I) 化合物的方法。

在一种具体的实例中, 本发明还提供式 (I) 所示化合物的制备方法,



本发明还提供本发明所述的式 (I) 化合物的单晶，具有如下晶胞参数：

晶系	单斜
空间群	$P2_1/c$
a/Å	7.318(6)
b/Å	20.279(17)
c/Å	7.458(7)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	111.417(16)
$\gamma/^\circ$	90
晶胞体积/Å ³	1030.2(16)
Z	4

。

在一种具体的实例中，式 (I) 化合物单晶的不对称单元如图 2 所示。

本发明还提供所述单晶的制备方法，本发明所述的式 (I) 化合物溶于石油醚中过滤后，将滤液用针孔膜覆盖，置于通风环境中室温下缓慢蒸发溶剂即得。

本发明所述的化合物生物利用度更高、在大鼠血浆和脑组织中的分布浓度更高，对缺血性脑损伤具有良好的效果。

附图说明

图 1 为 (Z) -3- (1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2-酮单晶显微镜图；

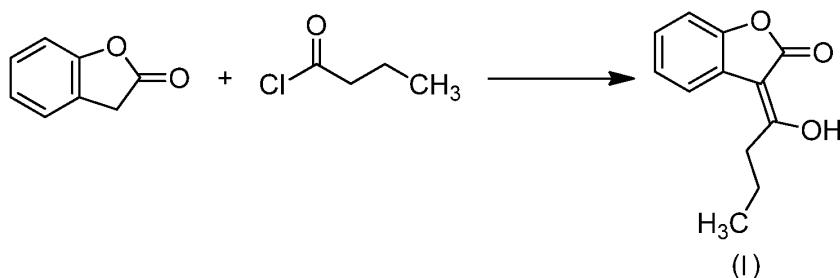
图 2 为 (Z) -3- (1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2-酮单晶的不对称单元。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步说明，根据本领域普通技术知识和惯用手段。以下实施例仅是本发明的部分优选实施例，不应当视为对本发明的限制，对本领域普通技术人员来说，在不脱离本发明的范围内，还可以做出若干改进，这些改进也应视为本发明的保护范围。

实施例 1

(Z) -3- (1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H) -酮的合成



将 3-苯并呋喃酮(5.0g, 37.3mmol, 1.0eq.)溶于二氯甲烷(50mL)中, 降温至 5℃, 缓慢加入叔丁醇钾(6g, 53.5mmol, 1.4eq.), 反应 0.5 h 后, 缓慢加入正丁酰氯(8g, 75.0mmol, 2.0eq.), 反应 1h, 加入水(50mL)萃取, 取有机相使用 0.1N 的盐酸洗涤至酸性 (pH<2), 有机相用无水硫酸钠(5g)干燥 0.5 h, 过滤, 浓缩得到油状物, 之后使用高压制备色谱进行制备纯化, 将纯化后的溶液进行冷冻干燥, 得到式 (I) 化合物 ((Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮(2.5g, 32.9%), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 3H)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$, 400MHz): δ 7.34-7.32 (d, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 3H)。

实施例 2 (Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮单晶的制备

将 20mg(0.098mmol) 实施例 1 制备的 ((Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮溶于石油醚中(0.4mL), 过滤后, 将滤液用针孔膜覆盖, 置于通风柜中, 在室温下缓慢蒸发溶剂, 24h 得到 ((Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮单晶 (图 1)。

(Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮单晶 X 射线数据是在 Bruker D8 Venture 衍射仪上收集, 光源为 Mo 靶 $\text{K}\alpha$ 射线 ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$)。数据收集过程中, 晶体保持在 296K。单晶结构解析在 Olex2 软件中进行, 运用 SHELXT 程序的 Intrinsic Phasing 方法计算出初始结构, 并通过 SHELXL 程序的最小二乘法完成结构精修。(Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮的晶体学数据和结构精修参数如表 1 所示, (Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2-酮单晶的不对称单元如图 2 所示。

表 1. (Z)-3-(1-羟基丁烯基) 苯并呋喃-2 (3H)-酮的晶体学数据和结构

精修参数

经验式	C ₁₂ H ₁₂ O ₃
分子量	204.22
温度/K	296.15
晶系	单斜
空间群	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	7.318(6)
<i>b</i> /Å	20.279(17)
<i>c</i> /Å	7.458(7)
α /°	90
β /°	111.417(16)
γ /°	90
晶胞体积/Å ³	1030.2(16)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} /g/cm ³	1.317
μ /mm ⁻¹	0.094
<i>F</i> (000)	432.0
晶体尺寸/mm ³	0.18 × 0.18 × 0.16
衍射光源	MoK α (λ = 0.71073 Å)
数据收测的 2θ 范围/°	4.018 to 54.558
衍射指标范围	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -25 ≤ <i>k</i> ≤ 26, -9 ≤ <i>l</i> ≤ 9
收集衍射点数	7840
独立衍射点数	2303 [<i>R</i> _{int} = 0.0291, <i>R</i> _{sigma} = 0.0290]
数据/限制/参数	2303/0/138
基于 <i>F</i> ² 的拟合优度	1.057
最终 <i>R</i> 因子 [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0511, <i>wR</i> ₂ = 0.1280
最终 <i>R</i> 因子[所有数据]	<i>R</i> ₁ = 0.0662, <i>wR</i> ₂ = 0.1389
最大残余电子密度峰/谷 / e Å ⁻³	0.23/-0.41

生物学测定:

下列测定法证明本发明的化合物 I 具有改善缺血性神经功能缺损的作用。测定结果还表明，本发明的化合物 I 口服给药后，具有良好的生物利用度和药效。

试验 1：大鼠药代动力学测试

SD 雄性大鼠(体重 180-260g)，按 1.0 mg/kg 剂量尾静脉注射以及 10.0 mg/kg 剂量口服给予化合物 I，每组 3 只动物。给药溶剂为 5%DMSO+5%聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL) 的生理盐水溶液。给药前禁食约 12 小时，给药后 4h 自由进食；不禁水。于给药前及给药后 5、15、30 min，1、2、4、6、8、24 h，由眼眶采血约 0.2 mL，置于 EDTA-K2 抗凝的 EP 管中冰浴，4℃，3500 rpm 低速离心 10 分钟分离血浆，于-20℃保存直至分析。使用液相色谱-串联质谱联用方法 (LC-MS/MS) 对血浆中化合物 I 浓度进行定量分析。样品分析结果采用 WinNonlin 软件对药动力学参数进行计算。

如表 2 数据可见，口服给药后，与丁苯酞文献(王宁宁，李月，李晓红，姜明燕，RP-HPLC 法测定大鼠血浆中 3-正丁基苯酞的含量及其药动学，中国新药与临床杂志，2012 年 12 月，第 31 卷第 12 期，743-747 页)报道值相比，化合物 I 在大鼠体内消除时间更长，生物利用度更高(生物利用度超过 100%推测是非线性药代原因导致)。

表 2. 药代动力学参数

参数	单位	化合物 I		丁苯酞 (文献值 ^[1])	
		i.v. 1 mg/kg	p.o. 10 mg/kg	i.v. 10mg/kg	p.o. 60mg/kg
T _{1/2}	h	7.5	9.6	2.2	2.83
T _{max}	h	/	0.5	/	0.7
C _{max}	ng/mL	/	56533.3	/	2900.0
MRT _{inf}	h	9.8	13.2	2.4	3.8
AUC ₀₋₄	h*ng/mL	52515.0	702610.0	7230.0	7110.0
AUC _{0-inf}	h*ng/mL	59248.7	854122.3	8620.0	8560.0
F	%	144.2		16.6*	

*根据表中所列 AUC_{0-inf} 文献值计算

试验 2：大鼠脑组织分布试验

雄性 SD 大鼠（体重 200-270 g），以 20 mg/kg 剂量分别口服给予化合物 I、丁苯酞（NBP）。于给药后 0.5、1、4、24h 采集动物的血浆及脑组织样本。血浆的采集：用含有 EDTA-K2 的 EP 管收集全血 0.2 mL，3500g 离心 10 分钟后，收集上层血浆于-20℃保存。脑组织的采集：于动物安乐死后称取适量脑组织，按照脑组织：80%甲醇水（w/v）=1:4 进行匀浆。使用液相色谱-串联质谱联用方法（LC-MS/MS）对血浆及脑组织样本中化合物浓度进行定量分析。

由表 3 数据可知，口服给药后，本发明的化合物 I 在大鼠血浆和脑组织中的分布浓度更高。

表 3 化合物在大鼠血浆和脑组织中的浓度

采样时间	化合物 I 20 mg/kg p.o.		丁苯酞 20mg/kg p.o.	
	血浆测定值	脑组织测定值	血浆测定值	脑组织测定值
	浓度（ng/mL）	浓度（ng/g）	浓度（ng/mL）	浓度（ng/g）
0.5h	241333.3	8733.3	26.0	28.5
1h	192333.3	5726.7	19.1	22.8
4h	182333.3	5030.0	7.2	10.2
24h	23500.0	285.3	1.7	NA

NA：低于定量下限

试验 3：化合物在大鼠脑卒中模型的药效学研究：单次治疗给药

利用线栓法构建 SD 大鼠大脑中动脉阻断（MCAO）模型，用于评价化合物对大鼠脑缺血再灌的神经元保护作用。SD 大鼠（240-270g）用 3.0 %异氟烷进行麻醉诱导后，进行手术并分离暴露右侧颈总动脉（CCA）、颈外动脉（ECA）及颈内动脉（ICA）。结扎 ECA，暂时夹闭 ICA 并在 CCA 近心端、远心端分别穿线，远心端系紧，近心端系一松结备用，在两线间剪一小口，将 4-0 号线栓经 CCA 的切口插入，再缓慢轻轻地推入颈内动脉，到达 ICA 的动脉夹处暂停，进一步套紧预结扎线，然后将阻断 ICA 血流的动脉夹取出，立即将线栓推入 ICA 直到进入颅内。当线栓插入深度距离颈总动脉分叉约 18 mm 左右时，有轻微阻力感，则线栓的头端已经进入大脑前动脉（ACA），线栓侧壁已经堵塞了大脑中

动脉开口，此时停止插入，并记录时间。移去 CCA 上的动脉夹，观察无活动性出血后关闭切口。缺血大鼠置于室温使其体温保持 37℃，120min 后即可进行诱导麻醉，在维持麻醉状态下缓慢地轻拉线栓，使其头端回到颈外动脉内，即实现大脑中动脉再灌注。动物于再灌注后立即（10min 内）给药 1 次，共设置 3 个组，分别为模型对照组，化合物 I 静脉组（30mg/kg）和化合物 I 口服组（60mg/kg）。动物于缺血再灌注后 24h 实施安乐死并快速取脑，冷冻后切片，进行 TTC 染色。正常组织经染色后呈玫瑰红色，梗死组织呈白色。以梗死组织重量占全脑重量的百分比作为梗塞范围（Infraction Area %），用来评价大鼠脑缺血损伤程度。

术后 1 天通过 TTC 染色分析，模型对照组动物脑梗死范围为：21.63±5.66 %。化合物 I 静脉组、化合物 I 口服组动物脑梗死范围分别为：13.61±3.66 % 和 14.88±5.11 %，可见，本发明所述化合物 I 静脉组和口服组均能明显减少动物脑梗死范围（P=0.0025 和 P=0.0389）；同时，化合物 I 静脉组和化合物 I 口服组动物脑梗死抑制率分别为：37.1%和 31.2%。以上结果均提示化合物 I 能很好的改善大鼠脑梗死的效果，具体如表 4 所示。

表 4. 实验动物脑梗死范围和脑梗死抑制率

组别	梗死范围（%）	脑梗死抑制率（%）
模型对照组（N=13）	21.63±5.66	—
化合物 I 静脉组 （N=12）	13.61±3.66**	37.1
化合物 I 口服组 （N=10）	14.88±5.11*	31.2

注：表中数据均以均值±标准差（Mean ± SD）表示；“N”代表各组进行统计分析的动物数量，“—”表示该项没有数据，*表示与模型对照组动物相比 P<0.05，**表示与模型对照组动物相比 P<0.01。

试验 4：化合物对大鼠脑卒中中长期模型的药效学研究

利用线栓法构建 SD 大鼠大脑中动脉阻断（MCAO）模型，连续 28 天进行受试药物干预，通过一般观察、神经行为学评分对受试药物进行脑卒中的药效学

评价。

SD 大鼠（240-280g）用 3.0 %异氟烷进行麻醉诱导后，进行手术并分离暴露右侧颈总动脉（CCA）、颈外动脉（ECA）及颈内动脉（ICA）。结扎 ECA，暂时夹闭 ICA 并在 CCA 近心端、远心端分别穿线，远心端系紧，近心端系一松结备用，在两线间剪一小口，将 4-0 号线栓经 CCA 的切口插入，再缓慢轻轻地推入颈内动脉，到达 ICA 的动脉夹处暂停，进一步套紧预结扎线，然后将阻断 ICA 血流的动脉夹取出，立即将线栓推入 ICA 直到进入颅内。当线栓插入深度距离颈总动脉分叉约 18 mm 左右时，有轻微阻力感，则线栓的头端已经进入大脑前动脉（ACA），线栓侧壁已经堵塞了大脑中动脉开口，此时停止插入，并记录时间。移去 CCA 上的动脉夹，观察无活动性出血后关闭切口。缺血大鼠置于室温使其体温保持 37℃，120min 后即可进行诱导麻醉，在维持麻醉状态下缓慢地轻拉线栓，使其头端回到颈外动脉内，即实现大脑中动脉再灌注。动物于再灌注后立即（10min 内）给药，以后每天 1 次，连续 28 天,手术当天定义为 D1(Day0)。共设置 5 个组，分别为假手术组，模型对照组，丁苯酞（NBP）给药组（60mg/kg, p.o., q.d）、化合物 I 口服低剂量组（6mg/kg, p.o., q.d）、化合物 I 口服高剂量组（20mg/kg, p.o., q.d）。给药期间，对所有动物进行网格试验测试（D7、D14、D21 和 D28，共 4 次）、新物体识别试验（D26 新物体识别适应、D27 检测）；D28 天给药结束后，对所有入组存活动物进行安乐死后快速将大脑取材，并进行病理分析。

（1）网格试验测试结果显示：手术后一周，模型对照组动物错步频数为 7.24±3.59 次、NBP 治疗组、化合物 I 低、高剂量组错步频数分别为 7.37±3.03 次、5.33±2.33 次和 4.23±1.44 次，其中化合物 I 高剂量组动物错步频数与模型对照组比较显著降低（P=0.0172）；手术后 2-3 周，因模型组动物运动功能逐渐恢复，错步频数逐渐降低，化合物 I 高剂量组错步频数与模型对照组比较虽无显著差异，但仍有降低的趋势；造模后 4 周，模型动物错步频数降低至假手术组动物水平。以上结果提示，化合物 I 有改善脑卒中动物行走功能障碍的效果（详见表 5）。

表 5. 网格试验结果

组别	错步频数（次）
----	---------

	1W	2W	3W	4W
假手术组（12）	0.96±0.66	0.79±0.56	0.88±0.82	1.79±0.92
模型对照组(N=17)	7.24±3.59	5.35±4.40	4.09±3.140	1.59±0.84
NBP 组（N=15）	7.37±3.03	8.10±2.97	6.27±2.890	2.10±1.46
化合物 I 低剂量 组（N=12）	5.33±2.33	6.33±3.53	4.38±2.44	2.58±1.55
化合物 I 高剂量 组（N=13）	4.23±1.44*	3.23±2.56	2.50±0.81	1.42±1.11

注：表中数据均以均值±标准差（Mean ± SD）表示；“N”代表各组进行统计分析的动物数量；“1W、2W、3W、4W”分别代表术后 1、2、3、4 周，*代表与模型对照组比较 P<0.05。

（2）治疗最后一天进行新物体识别试验，计算各组动物对新物体的认知指数（NRI）。模型对照组动物新物体认知指数为 54.81±21.94%，与旧物体认知指数（FRI）无显著差异，而 NBP 治疗组、化合物 I 低和高剂量组动物 NRI 分别为 70.97±22.57%、70.98±22.60%和 71.66±17.06%，其中 NBP 治疗组、化合物 I 低剂量组和高剂量组新/旧物体认知指数均有显著性差异（P=0.0074、P=0.0212 和 P=0.0009），同时化合物 I 低剂量组和高剂量组新物体认知指数与假手术组动物新物体认知指数（66.51±10.80%）相当，以上结果提示，化合物 I 对脑卒中动物认知障碍有显著改善（详见表 6）。

表 6. 新物体识别试验结果

组别	嗅探时间（S）		认知指数(%)	
	新物体	旧物体	新物体	旧物体
假手术组（11）	10.52±4.00	5.70±3.19	66.51±10.80***	33.49±10.80
模型对照组（N=14）	3.82±3.40	2.70±2.22	54.81±21.94	45.19±21.94
NBP 组（N=13）	4.94±3.60	1.60±1.01	70.97±22.57**	29.03±22.57
化合物 I 低剂量组 （N=10）	4.74±3.61	1.54±1.10	70.98±22.60*	29.02±22.60
化合物 I 高剂量组 （N=13）	5.62±3.60	2.20±1.66	71.66±17.06***	28.34±17.06

注：表中数据均以均值±标准差（Mean ± SD）表示；“N”代表各组进行统计
分析的动物数量；*代表与模型对照组比较 P<0.05，**代表与模型对照组比较
P<0.01，***代表与模型对照组比较 P<0.001。

（3）病理学检查：1）修复范围：将修复区范围>30%的样品视为恢复情况
较好，而≤30%的样品视为恢复不良。模型对照组恢复较好的动物比例为 17.6%，
NBP 治疗组、化合物 I 低剂量组和高剂量组修复区>30%的比例分别为 21.4%、
33.3%和 75.0%，化合物 I 高剂量组恢复情况最好，与模型对照组比较具有显著
性差异（Chi-square, P=0.0080），以上结果提示化合物 I 有促进梗死区域修复的
作用（详见表 7）；2）梗死修复区充盈血管数量：设定梗死修复区含红细胞血管
数量≤10 个和>10 个两个标准。假手术组所有动物充盈状态血管的数量均大于
10 个，占比为 100%，模型对照组动物梗死修复区含红细胞血管数量≤10 和>10
个的动物数量分别有 10 只和 7 只，含红细胞血管数量>10 个动物数量占比 41.2%，
NBP 治疗组梗死修复区含红细胞血管数量≤和>10 个的动物数量分别有 1 只和
14 只，含红细胞血管数量>10 个动物占比 93.3%，与模型对照组动物相比有统
计学意义（Chi-square, P=0.0028），化合物 I 低剂量组和高剂量组梗死修复区含
红细胞血管数量≤和>10 个的动物数量分别为 0/12 只、1/12 只，含红细胞血管数
量>10 个的数量显著高于模型对照组（Chi-square, P=0.0012、P=0.0076）。其次，
化合物 I 低剂量组和高剂量动物修复区含红细胞血管>10 个的样品比例分别为
100%、92.3%，各治疗组均在 90%以上，以上结果提示化合物 I 在连续 28 天的
治疗下可以显著提高脑卒中动物脑梗死修复区的血管充盈度（详见表 8）。

表 7. 各组样品恢复情况统计表

组别	样品数量		恢复较好的样 品比例（%）
	修复区≤复区好	修复区>30%	
假手术组（12）	-	12	100
模型对照组（N=17）	14	3	17.6
NBP 组（N=14）	11	3	21.4
化合物 I 低剂量组（N=12）	8	4	33.3
化合物 I 高剂量组（N=12）	3	9**	75.0

注：“-”代表各组进行统计分析的动物数量；**代表与模型对照组 Chi-square 比

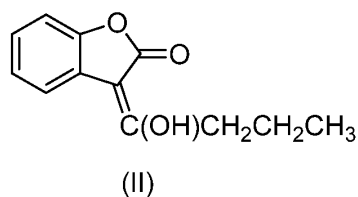
较 P<0.01。

表 8. 各组样品充盈血管的丰度统计表

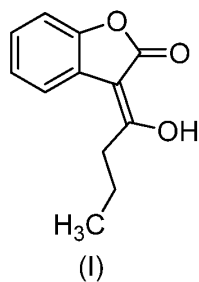
组别	含红细胞血管的数量（个）		含红细胞血管>10 个的 样品比例（%）
	≤10	>10	
假手术组（12）	-	12	100
模型对照组（N=17）	10	7	41.2
NBP 组（N=15）	1	14**	93.3
化合物 I 低剂量组（N=12）	0	12**	100
化合物 I 高剂量组（N=13）	1	12**	92.3

注：“.”代表各组进行统计分析的动物数量；**代表与模型对照组 Chi-square 比较 P<0.01。

1. 结构如式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:



2. 结构如式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



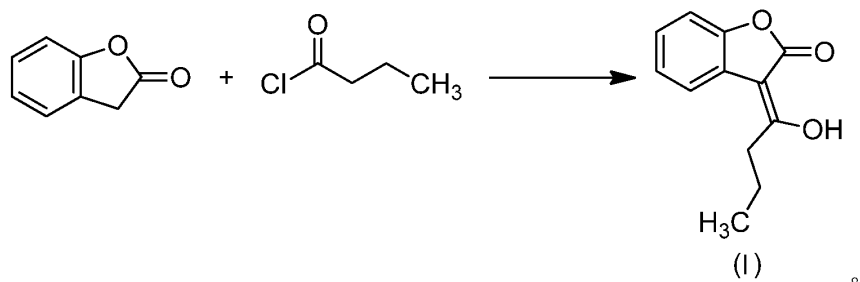
3. 式 (I) 化合物的单晶, 其特征在于, 具有如下晶胞参数:

晶系	单斜
空间群	$P2_1/c$
a/Å	7.318(6)
b/Å	20.279(17)
c/Å	7.458(7)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	111.417(16)
$\gamma/^\circ$	90
晶胞体积/Å ³	1030.2(16)
Z	4

4. 一种药物组合物, 其特征在于包含权利要求 1 所述的结构如式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、权利要求 2 所述的结构如式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 3 所述的单晶, 与一种或多种药学上可接受的载体。
5. 权利要求 1 所述的结构如式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、权利要求 2 所述的结构如式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、权利要求 3 所述的单晶或权利要求 4 所述的组合物所述的组合物在用于制备治疗和/或预防缺血

性脑损伤相关疾病药物中的应用。

6. 根据权利要求 5 所述应用，其特征在于，所述缺血性脑损伤相关疾病包括缺血性脑卒中、血管性痴呆、脑缺血后炎症、惊厥、缺血性脑神经元损伤或坏死。
7. 合成式 (II) 化合物和式 (I) 化合物的方法，优选的，式 (I) 所示化合物的制备方法如下：



8. 合成权利要求 3 所述的单晶的制备方法，权利要求 2 所述的式 (I) 化合物溶于石油醚中过滤后，将滤液用针孔膜覆盖，置于通风环境中室温下缓慢蒸发溶剂即得。