

スマートドラッグの分析方法の検討

南館 正知*, 井原 智徳*, 佐々木 良祐*, 松下 孝也*, 柴田 正志*

A Study of qualitative analysis methods for nootropics

Yoshitomo MINAMIDATE*, Tomonori IHARA*, Ryosuke SASAKI*, Takaya MATSUSHITA* and Masashi SHIBATA*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance 6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882 Japan

‘Smart drugs’ (i.e.,nootropics) are the drugs, foods like supplements and other substances that are sold in many countries claiming to boost cognitive functions such as memory, creativity and motivation. In recent years, many kinds of nootropics have been imported as private cargo. However, the abuse of nootropics without a doctor’s prescription or instruction has the potential to cause some health hazards. In addition, some nootropics have chemical structures similar to illegal drugs. For that reason, the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare prohibited in principle 25 kinds of nootropics private imports of as of January 1st, 2019. However, the analytical methods for these nootropics are not yet established. In this study, out of these 25 restricted nootropics, we obtained 22 compounds and analyzed them using fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) and, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).For some samples which were difficult to measure by FT-IR or GC-MS, we also conducted structural analysis using nuclear magnetic resonance (NMR). As a result, it was possible to qualitatively analyze 17 samples by FT-IR and GC-MS, and 4 samples by FT-IR and NMR. However, for the last one, (dihydroergotoxinemesilate), it is necessary to confirm the structural components using other methods, such as high-performance liquid chromatography (HPLC).

1. 緒 言

脳機能の向上等を標ぼうして海外で販売されている医薬品やサプリメント等の食品は、いわゆる「スマートドラッグ」と呼ばれ、近年本邦でも個人使用と称して輸入されたものを、集中力を高め、勉強や仕事の効率を高める等とうたい販売し、医師の処方せん又は指示によらない個人の自己使用によって健康被害や乱用につながるおそれが高いと考えられる。

また、スマートドラッグの中には規制薬物と類似した構造をもつものも多々あり、税関・関税中央分析所においても分析依頼が増加しているところである。

平成 30 年 11 月 26 日に厚生労働省から事務連絡「脳機能の向上等を標ぼうする医薬品等を個人輸入する場合の取扱いについて」が発出され、平成 31 年 1 月 1 日から同文書で指定されたスマートドラッグ 25 種の個人輸入が原則禁止されることとなった。

そのため、本研究ではこれらの物質のうち入手した 22 種(Table 1)について、フーリエ変換型赤外分光光度計 (FT-IR) 及びガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) によってそれぞれ測定を行い、標準測定データの採取を行った。また、FT-IR 又は GC-MS では測定が困難であった試料については、核磁気共鳴装置 (NMR) を用いて構造解析を行ったので報告する。

2. 実験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試料

スマートドラッグ 22 種を使用した。使用した薬物を Table 1 に示す。

2.1.2 試薬

臭化カリウム (IR 吸収測定用, 和光純薬工業)
クロロホルム (試薬特級, 富士フイルム和光純薬)
メタノール (高速液体クロマトグラフ用, 富士フイルム和光純薬)
水酸化ナトリウム (試薬特級, 富士フイルム和光純薬)
メタノール- d_4 , 99.8% (NMR 用, 和光純薬工業)
ジメチルスルホキシド- d_6 , 99.9% (NMR 用, 和光純薬工業)

2.2 分析装置及び分析条件

2.2.1 FT-IR

2.2.1.1 試料調製

試料を臭化カリウムと混合し、錠剤状に加圧成型したものを分析試料とした。

Table 1 Nootropics used in this study

Common name	Chemical name	Distributor (manufacturer)
Atenolol	2-(4-((2 <i>RS</i>)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propyloxy)phenyl) acetamide	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Atomoxetine hydrochloride	(3 <i>R</i>)-N-methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine monohydrochloride	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Adrafinil	2-(benzhydrylsulfinyl)-N-hydroxyacetamide	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Aniracetam	1-(4-methoxybenzoyl)-2-pyrrolidinone	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Etiracetam	2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Oxiracetam	2-(4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamide	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Dihydroergotoxine mesilate	Mixture of (5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-12'-hydroxy-2',5'-bis(1-methylethyl)-9,10-dihydroergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate, (5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'-(2-methylpropyl)-9,10-dihydroergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate, (5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'-(1-methylpropyl)-9,10-dihydroergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate and (5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-5'-benzyl-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-9,10-dihydroergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Tianeptine	7-[[[(3-chloro-6,11-dihydro-6-methyldibenzo[<i>c,f</i>][1,2]thiazepine 5,5-dioxide)-11-yl]amino]heptanoic acid	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Dehydroepiandrosterone	(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-one	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Nadolol	(2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-5-((2 <i>RS</i>)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,3-diol and (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-5-((2 <i>SR</i>)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,3-diol	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Nicergoline	[(8 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-10-methoxy-1,6-dimethylergolin-8-yl] methyl 5-bromopyridine-3-carboxylate	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Nimodipine	Isopropyl 2-methoxyethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Nefiracetam	N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamide	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Vinpocetine	apovincaminic acid ethyl ester	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Piracetam	2-oxo-1-pyrrolidineacetamide	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
Furosemide	4-chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Bromocriptine mesilate	(5 <i>S</i>)-2-bromo-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'-(2-methylpropyl) ergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Pramiracetam	N-(2-(bis(1-methylethyl)amino)ethyl)-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Pregnenolone	3β-hydroxypregn-5-en-20-one	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Procaine hydrochloride	2-(diethylamino)ethyl-4-aminobenzoate monohydrochloride	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.
Propranolol hydrochloride	(2 <i>RS</i>)-1-(1-methylethyl) amino-3-(naphthalen-1-yloxy) propan-2-ol monohydrochloride	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Levetiracetam	(2 <i>S</i>)-2-(2-oxopyrrolidine-1-yl) butyramide	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

2.2.1.2 測定機器

フーリエ変換赤外分光光度計 NICOLET 6700 (Thermo Scientific 社製)

2.2.1.3 測定条件

測定周波数範囲: 4000–450 cm^{-1}

分解能: 4 cm^{-1}

積算回数: 64 回

測定法: KBr 錠剤法

2.2.2 GC-MS

2.2.2.1 試料調製

2.2.2.1.1 クロロホルムを用いた試料調製

試料約 1 mg にクロロホルム約 1 mL を加え調製したものを分析試料とした。なお、完全に溶解しなかった試料は 0.45 μm メンブレンフィルターでろ過したろ液を分析試料とした。

2.2.2.1.2 メタノールを用いた試料調製

2.2.2.1.1 において、クロロホルムの代わりにメタノールを用いて調製したものを分析試料とした。

2.2.2.1.3 アルカリ性条件下クロロホルム抽出による試料調製

ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩及びプロモクリプチンメシル酸塩それぞれ約 1 mg に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液約 0.5 mL を加え溶解又は分散させた後、クロロホルム約 1 mL を加え水-クロロホルムで液液抽出を行った。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水したものを分析試料とした。

2.2.2.2 測定機器

ガスクロマトグラフ 7890B/質量分析計 5977B (いずれも Agilent Technologies 社製)

2.2.2.3 測定条件

カラム: DB-5MS (30 m \times 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm) (Agilent Technologies 社製)

オープン温度: 100 $^{\circ}\text{C}$ (4 min hold) - 昇温[20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$] - 320 $^{\circ}\text{C}$ (15 min hold)

注入口: スプリット

スプリット比: 50:1

注入口温度: 320 $^{\circ}\text{C}$

インターフェース温度: 320 $^{\circ}\text{C}$

イオン源温度: 230 $^{\circ}\text{C}$

四重極温度: 150 $^{\circ}\text{C}$

キャリアガス: ヘリウム

キャリアガス平均線速度: 37.3 cm/s

イオン化法: EI 法

2.2.3 NMR

2.2.3.1 試料調製

アドラフィニル約 20 mg にジメチルスルホキシド- d_6 約 1 mL を加え調製したものを、オキシラセタム及びフロセミドそれぞれ約 10 mg にメタノール- d_4 約 0.75 mL を加え調製したものをそれぞれ分析試料とした。

2.2.3.2 測定機器

核磁気共鳴装置 ECZ500R/S1 (日本電子株式会社製)

2.2.3.3 測定条件

^1H , ^{13}C , DEPT 90 $^{\circ}$, DEPT 135 $^{\circ}$, COSY, HSQC, H2BC 及び HMBC スペクトルを測定し、 ^1H -NMR 及び ^{13}C -NMR スペクトルについて各シグナルの帰属を行った。

3. 結果及び考察

3.1 FT-IR

各試料の赤外吸収スペクトルを Fig. 1-1 から Fig.1-22 にそれぞれ示す。

ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩はジヒドロエルゴコルニンメシル酸塩($\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$)、ジヒドロ- α -エルゴクリプチンメシル酸塩($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$)、ジヒドロ- β -エルゴクリプチンメシル酸塩($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$)及びジヒドロエルゴクリスチンメシル酸塩($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$)の混合物であり、ジヒドロエルゴコルニンメシル酸塩、ジヒドロエルゴクリプチンメシル酸塩及びジヒドロエルゴクリスチンメシル酸塩の相対含量はそれぞれ 30.3–36.3%、ジヒドロ- α -エルゴクリプチンメシル酸塩とジヒドロ- β -エルゴクリプチンメシル酸塩の相対含量比は 1.5–2.5 : 1 であり²⁾、構成成分の相対含有比が一定でないため、赤外吸収スペクトルによる同定は難しい。

3.2 GC-MS

各試料の GC-MS による測定結果を、使用した溶媒ごとに Table 2 に示す。

また、各試料のクロマトグラムのうち単一のピークを得られたものの例としてアテノロール (メタノール溶液)、一部分解したものの例としてプロモクリプチンメシル酸塩 (クロロホルム溶液)、分解物によると考えられるピークを確認できたものの例としてアドラフィニル (クロロホルム溶液)、十分な感度のピークが確認できないものの例としてフロセミド (メタノール溶液) のクロマトグラムをそれぞれ Fig. 2-1-1 から Fig. 2-1-4 に示す。

なお、クロロホルム溶液及びメタノール溶液のいずれにおいても単一のピークを得られず、かつ塩の状態で存在する試料についてはアルカリ性条件下クロロホルム抽出したものの測定も行った。

単一のピークを得られたものについてはマスペクトルを Fig. 2-2-1 から Fig. 2-2-17 に示す。

アドラフィニル、オキシラセタム、ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩、チアネプチン及びフロセミドの 5 種については、いずれの溶媒を用いても単一のピークが得られず、標準マスペクトルも得られなかった。

Table 2 Measured results by GC-MS

Name of nootropic	Solvent		
	Chloroform	Methanol	Chloroform, NaOH*
Atenolol	○	○	—
Atomoxetine	○	○	—
Adrafinil	×	×	—
Aniracetam	○	○	—
Etiracetam	○	○	—
Oxiracetam	×	×	—
Dihydroergotoxine mesilate	×	×	×
Tianeptine	×	×	—
Dehydroepiandrosterone	○	○	—
Nadolol	○	○	—
Nicergoline	○	×	—
Nimodipine	○	○	—
Nefiracetam	○	○	—
Vinpocetine	○	△	—
Piracetam	○	○	—
Furosemide	×	×	—
Bromocriptine mesilate	△	×	△
Pramiracetam	○	○	—
Pregnenolone	○	△	—
Procaine hydrochloride	▲	○	—
Propranolol hydrochloride	○	○	—
Levetiracetam	○	○	—

*Chloroform, NaOH: Chloroform solution extracted from sample aqueous solution containing sodium hydroxide.

○: Single peak chromatogram.

△: More than one peak chromatogram and the MS spectrum of any peak matches up the Wiley Registry® 10th Edition/NIST 2014 Mass Spectral Library's one.

▲: Single peak chromatogram but the sample solves little.

×: More than one peak chromatogram.

3.3 NMR

GC-MS で標準マススペクトルを得られなかった試料のうち、アドラフィニル、オキシラセタム及びフロセミドを測定して得られた ^1H -NMR スペクトル及び ^{13}C -NMR スペクトルをそれぞれ Fig. 3-1-1 から Fig. 3-3-2 に示す。また、 ^1H -NMR スペクトル及び ^{13}C -NMR スペクトルの各シグナルの帰属結果及び化学シフト値を Table 3-1 から Table 3-3 にそれぞれ示す。解析した結果、それぞれアドラフィニル、オキシラセタム及びフロセミドの構造に矛盾しないスペクトルが得られた。

Table 3-1 Chemical shift of Adrafinil

position	^{13}C / ppm	^1H / ppm	J_{HH} / Hz
1, 1'	137.2, 135.0	—	
2, 6, 2', 6'	129.9, 128.7	7.51	m
3, 5, 3', 5'	129.2, 128.7	7.41	m
4, 4'	128.2	7.35	m
1''	69.2	5.38	s
2''	54.0	3.19	dd
3''	161.3	—	
4''	—	10.76	s
5''	—	9.12	s

(s: singlet, d: doublet, m: multiplet)

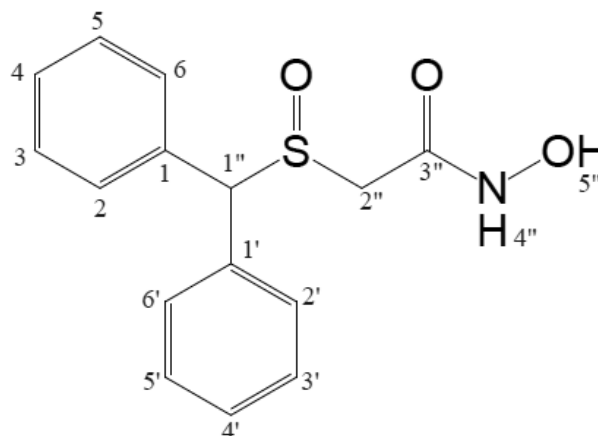


Table 3-2 Chemical shift of Oxiracetam

position	^{13}C / ppm	^1H / ppm	J_{HH} / Hz
1	176.4	-	
2	41.5	2.51	dd,dd
3	65.3	4.45	m
4	58.5	3.54	dd,dd
5	46.0	3.97	dd
6	172.8	-	

(s: singlet, d: doublet, m: multiplet)

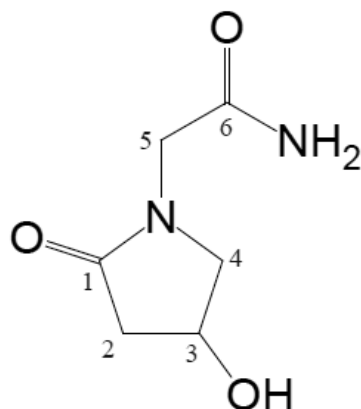
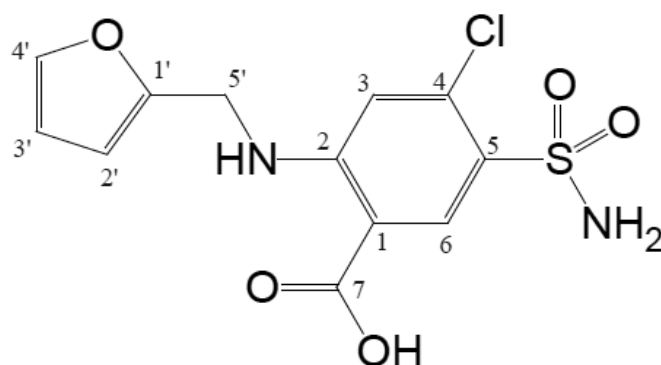


Table 3-3 Chemical shift of Furosemide

position	^{13}C / ppm	^1H / ppm	J_{HH} / Hz
1	109.8	-	
2	154.4	-	
3	114.6	6.99	s
4	138.3	7.45	d
5	127.6	-	
6	135.3	8.57	s
7	170.3	-	
1'	152.6	-	
2'	108.5	6.32	d
3'	111.4	6.37	m
4'	143.7	-	
5'	40.7	4.49	s

(s: singlet, d: doublet, m: multiplet)



3.4 考察

アドラフィニル、オキシラセタム、チアネブチン、フロセミド、ジヒドロエルゴトキシシメシル酸塩以外の 17 種は FT-IR 及び GC-MS で測定可能であり、アドラフィニル、オキシラセタム及びフロセミドは FT-IR 及び NMR で定性が可能である。なお、チアネブチンは NMR の測定を行っていないが構造的に定性は可能だと思料される。

ジヒドロエルゴトキシシメシル酸塩については、HPLC³⁾等により構成成分を確認する必要がある。

4. 要 約

本研究では、2019 年 1 月 1 日から原則的に個人輸入が禁止となったスマートドラッグのうち 22 種を FT-IR 及び GC-MS により測定を試みた。

また、FT-IR 又は GC-MS で測定が困難だった試料については、NMR により測定した。

その結果、17 種については FT-IR 及び GC-MS で測定可能であり、また GC-MS による測定が困難な 4 種については FT-IR 及び NMR により構造決定が可能と考えられる。しかしながら、ジヒドロエルゴトキシシメシル酸塩については混合物であり、その組成も一定のものではないため、HPLC 等により構成成分の確認が必要である。

文 献

- 厚生労働省ホームページ “脳機能の向上等を標ぼうする医薬品等を個人輸入する場合の取扱いについて” (2018)
(https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3785&dataType=1&pageNo=1)
- 厚生労働省ホームページ “第十七改正日本薬局方” (2016)
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>)
- 谷本剛ら：医薬品研究 vol.29, 290 (1998)
- 荒木俊，益子洋一郎，山本修，鎌田利紘 訳：“有機化合物のスペクトルによる同定法”，第 7 版 (2006)，(東京化学同人)

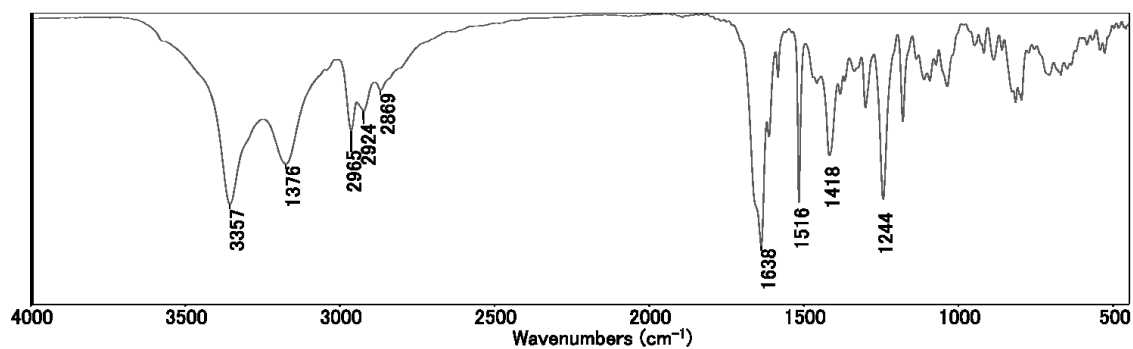


Fig. 1-1 IR spectrum of Atenolol

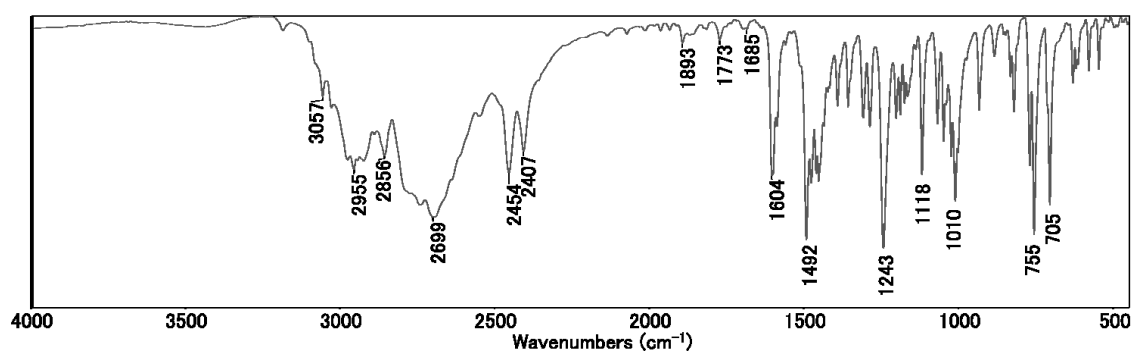


Fig. 1-2 IR spectrum of Atomoxetine hydrochloride

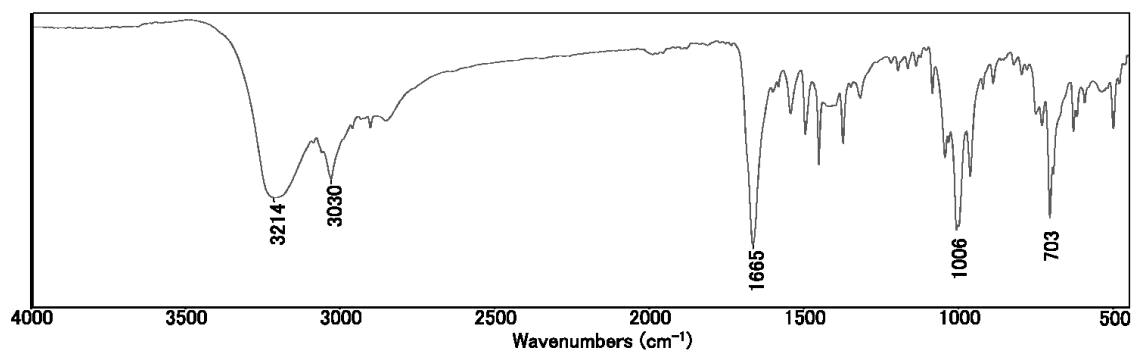


Fig. 1-3 IR spectrum of Adrafinil

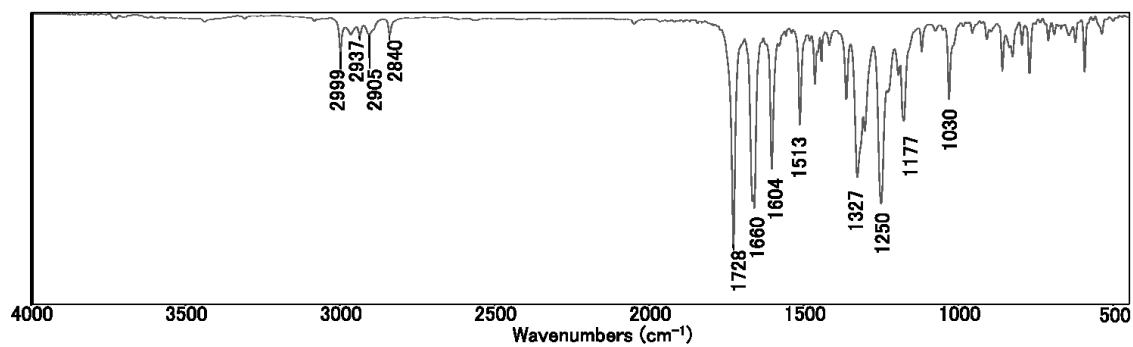


Fig. 1-4 IR spectrum of Aniracetam

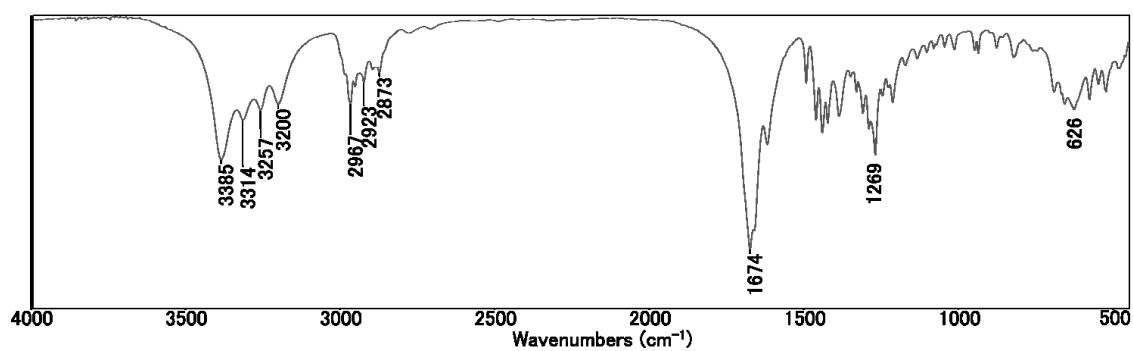


Fig. 1-5 IR spectrum of Etiracetam

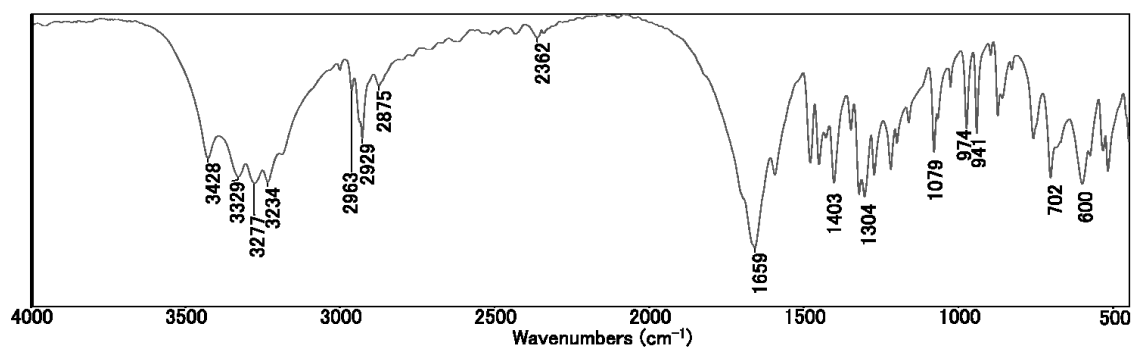


Fig. 1-6 IR spectrum of Oxiracetam

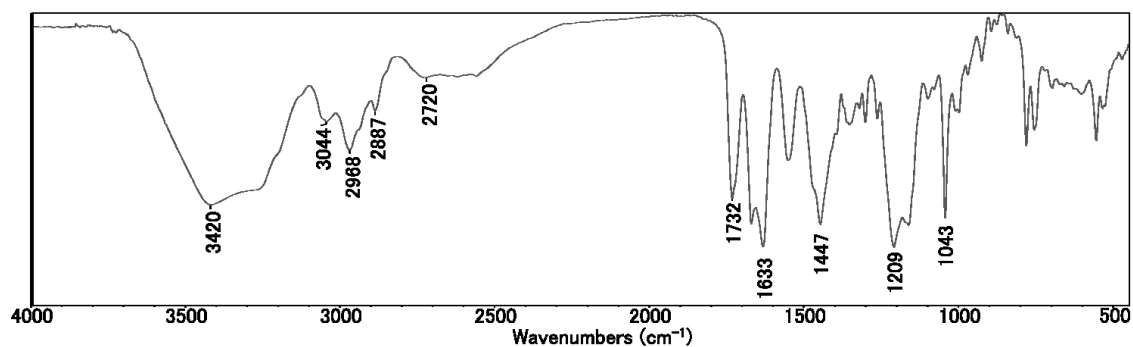


Fig. 1-7 IR spectrum of Dihydroergotoxine mesilate

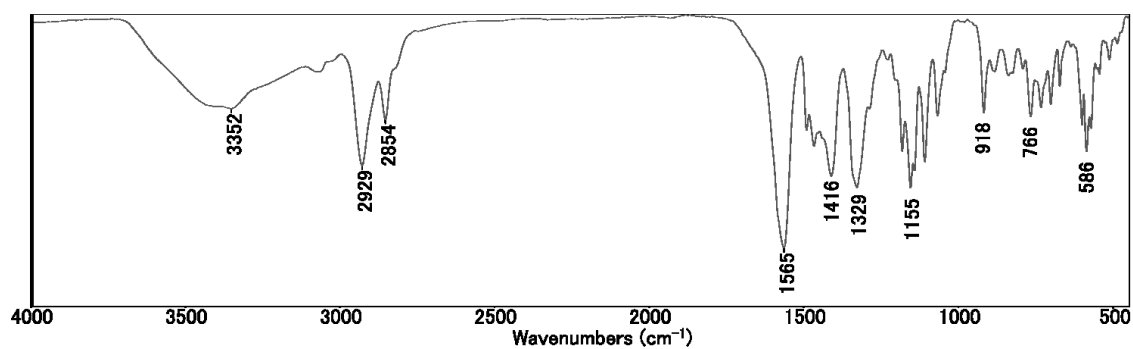


Fig. 1-8 IR spectrum of Tianeptine

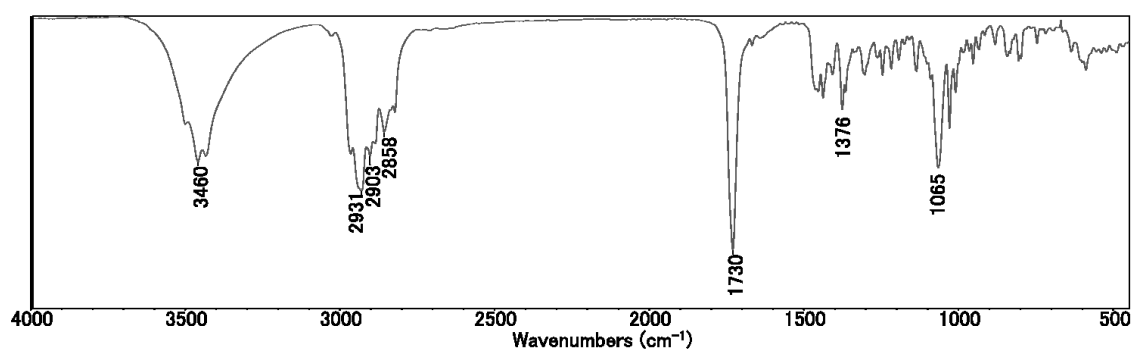


Fig. 1-9 IR spectrum of Dehydroepiandrosterone

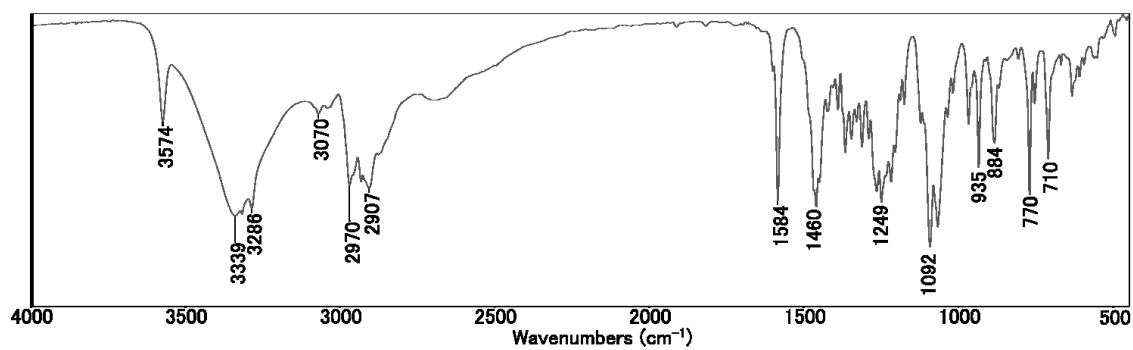


Fig. 1-10 IR spectrum of Nadolol

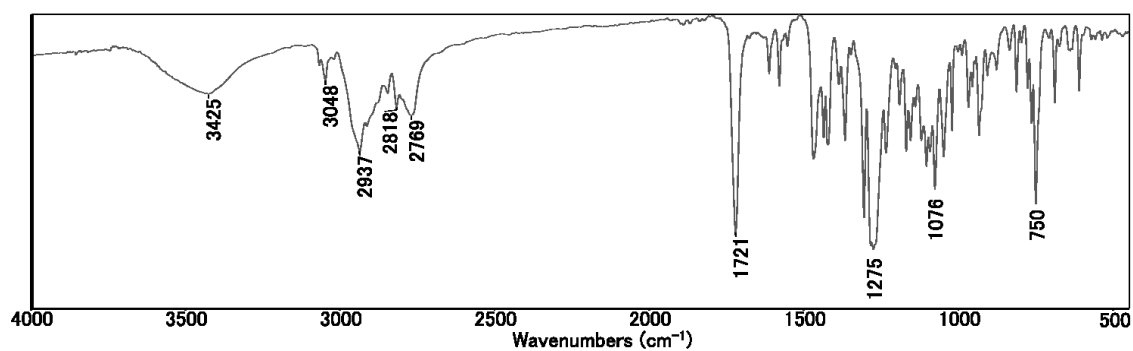


Fig. 1-11 IR spectrum of Nicergoline

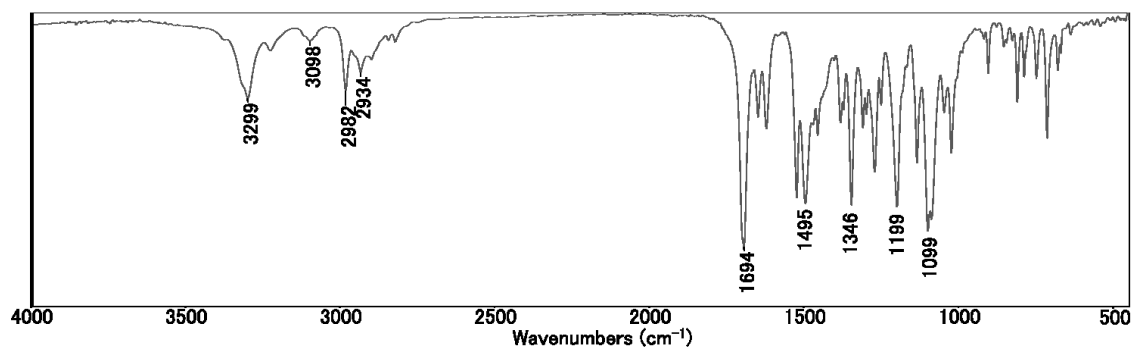


Fig. 1-12 IR spectrum of Nimodipine

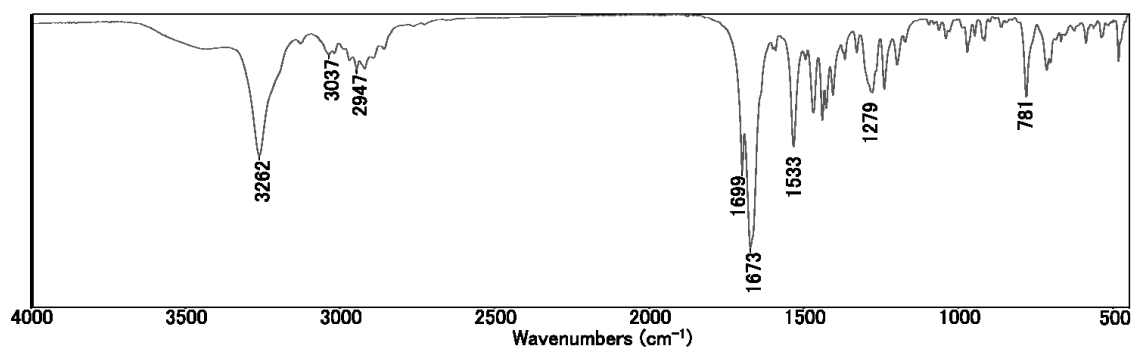


Fig. 1-13 IR spectrum of Nefiracetam

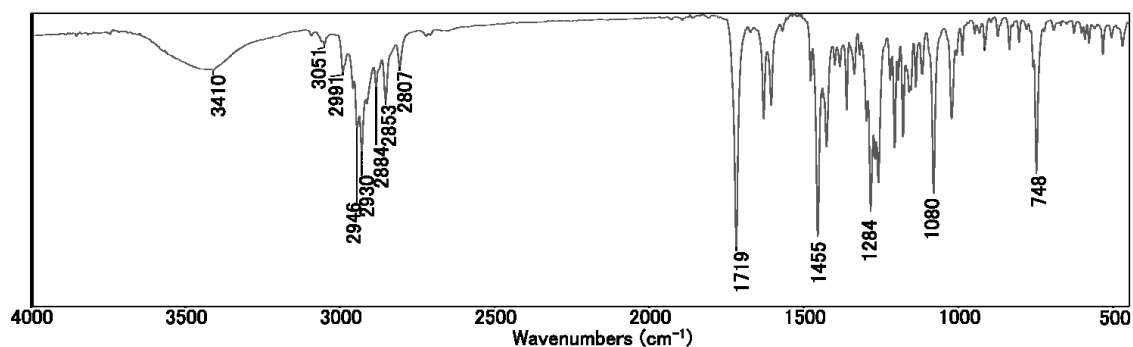


Fig. 1-14 IR spectrum of Vinpocetine

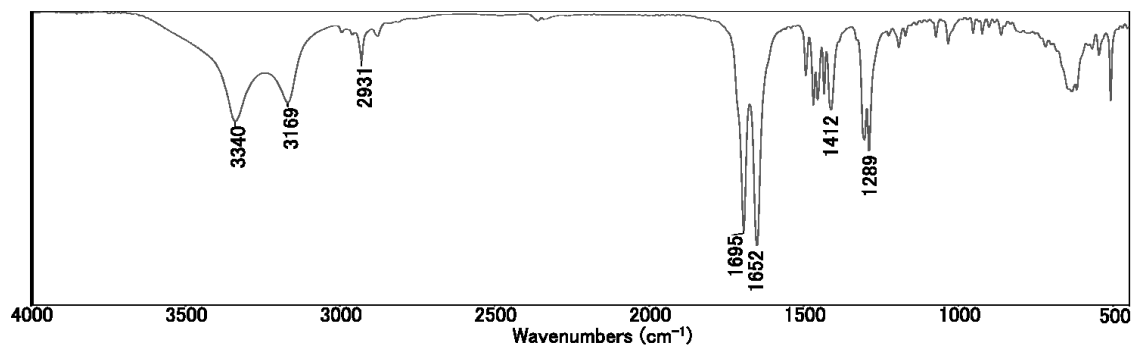


Fig. 1-15 IR spectrum of Piracetam

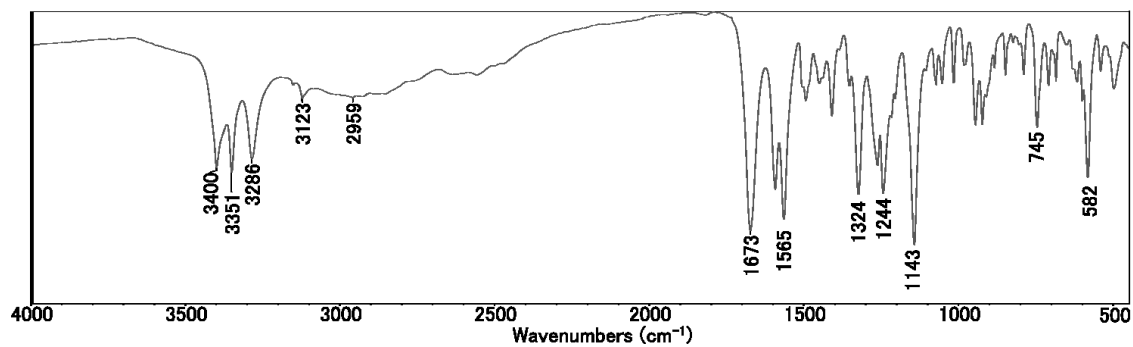


Fig. 1-16 IR spectrum of Furosemide

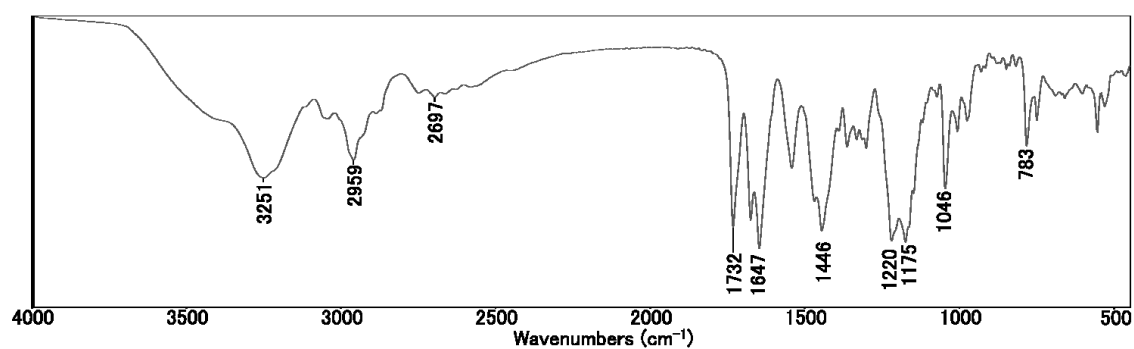


Fig. 1-17 IR spectrum of Bromocriptine mesilate

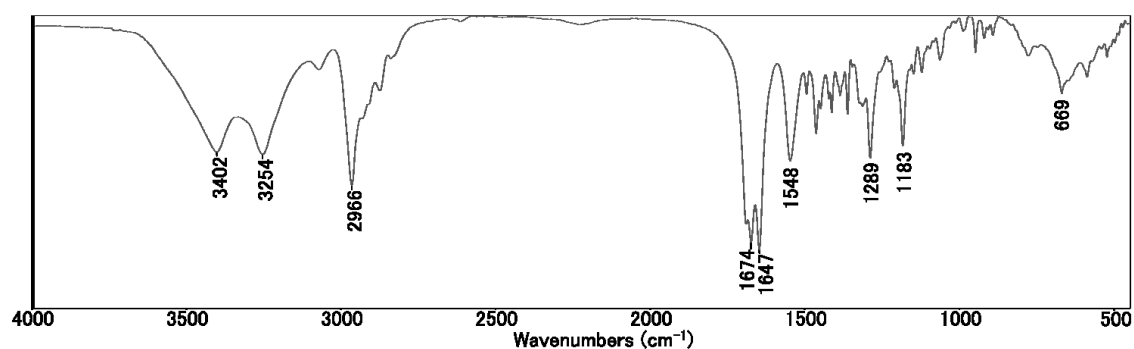


Fig. 1-18 IR spectrum of Pramiracetam

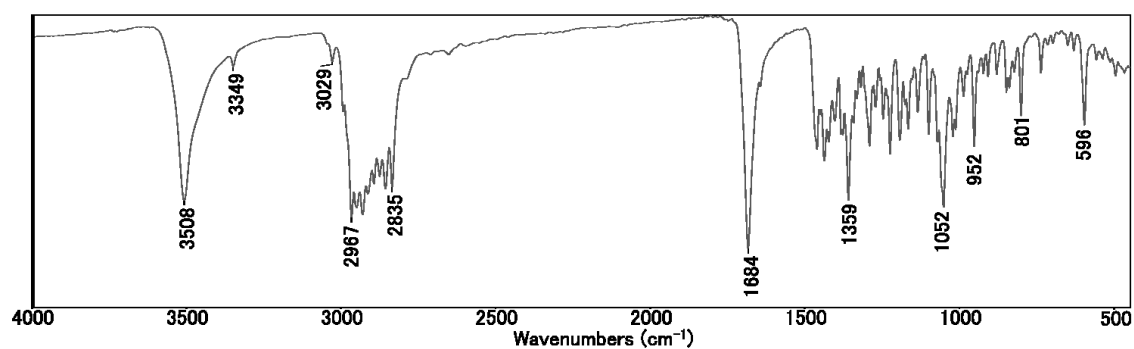


Fig. 1-19 IR spectrum of Pregnenolone

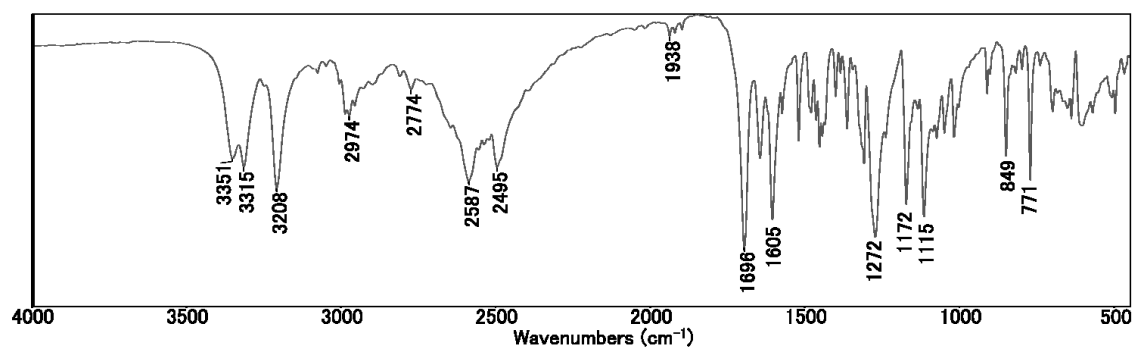


Fig. 1-20 IR spectrum of Procaine hydrochloride

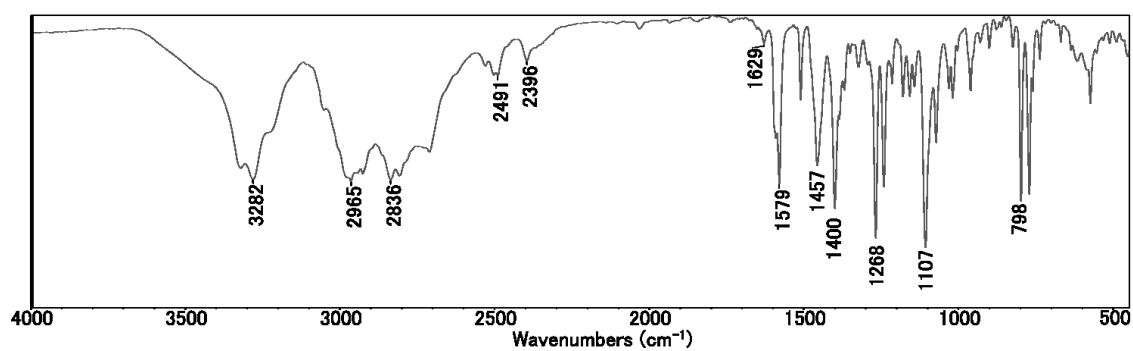


Fig. 1-21 IR spectrum of Propranolol hydrochloride

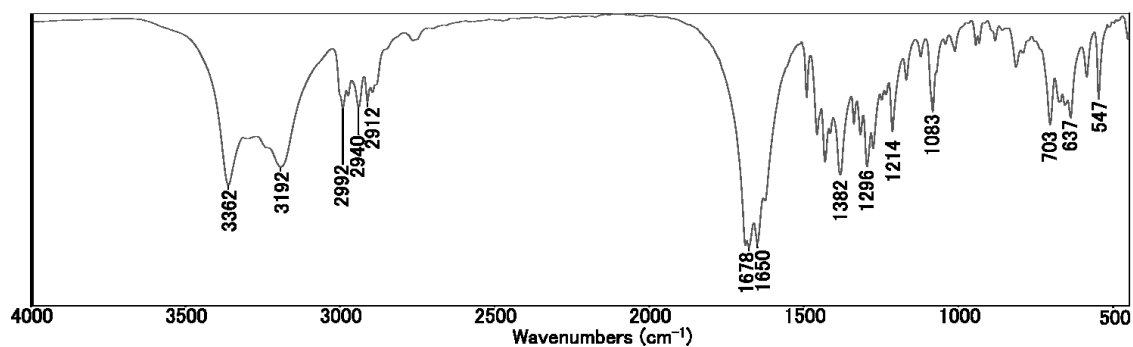


Fig. 1-22 IR spectrum of Levetiracetam

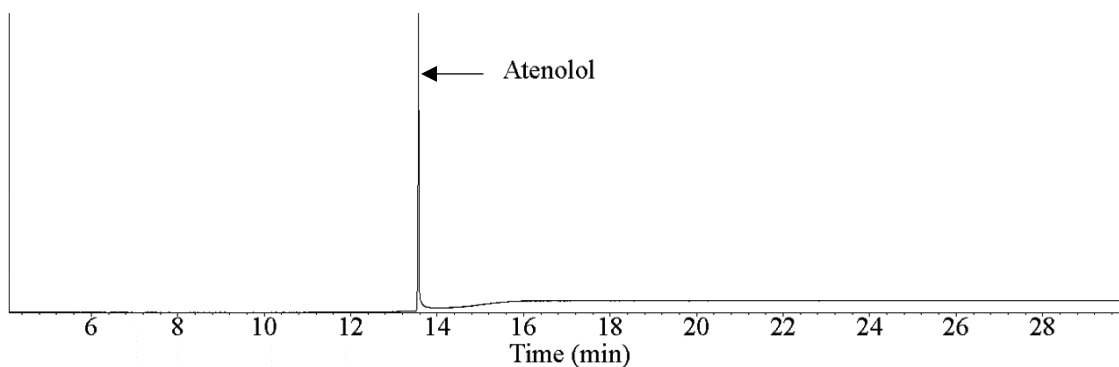


Fig. 2-1-1 GC-MS total ion chromatogram of Atenolol solved in methanol

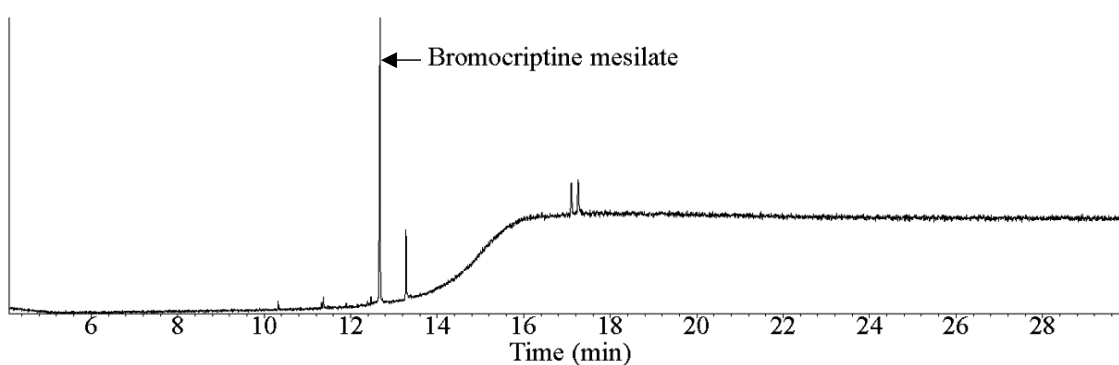


Fig. 2-1-2 GC-MS total ion chromatogram of Bromocriptine mesilate solved in chloroform

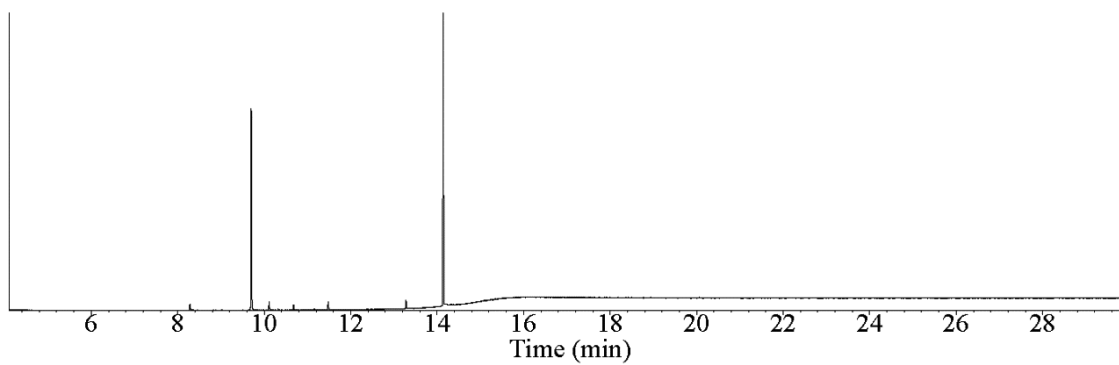


Fig. 2-1-3 GC-MS total ion chromatogram of Adrafinil solved in chloroform

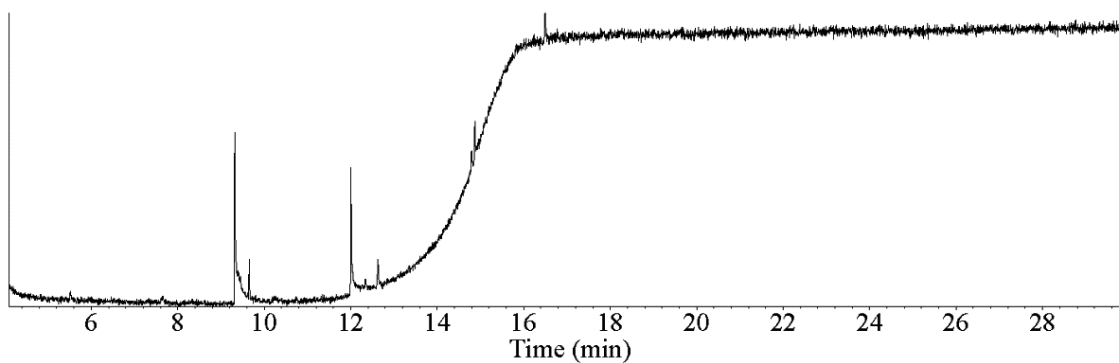


Fig. 2-1-4 GC-MS total ion chromatogram of Furosemide solved in methanol

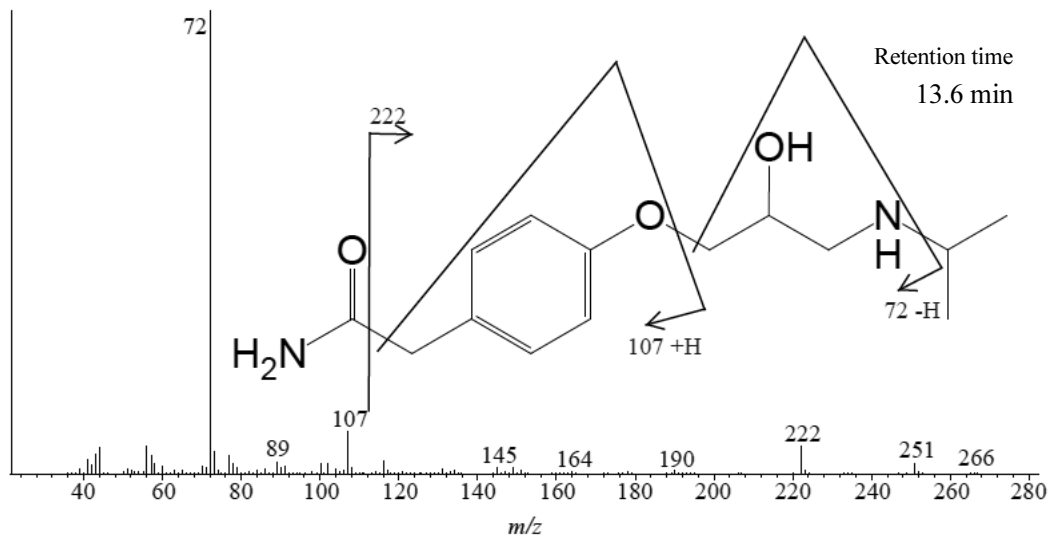


Fig. 2-2-1 MS spectrum of Atenolol and its fragmentation patterns

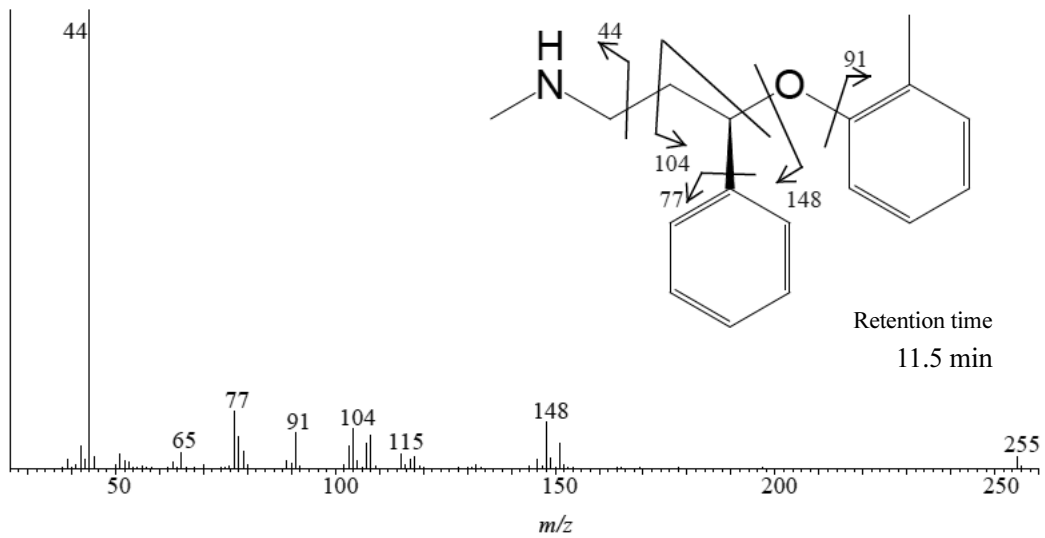


Fig. 2-2-2 MS spectrum of Atomoxetine and its fragmentation patterns

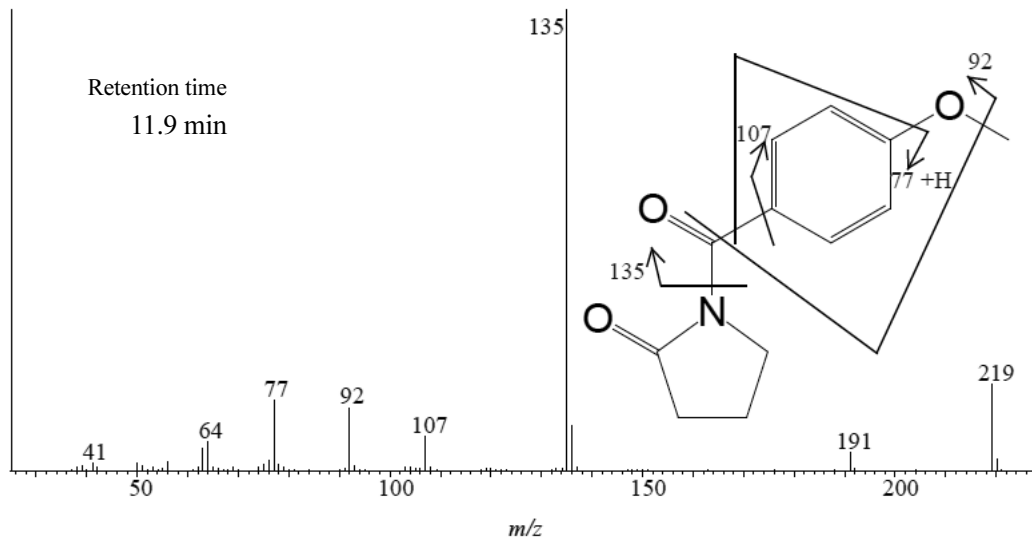


Fig. 2-2-3 MS spectrum of Aniracetam and its fragmentation patterns

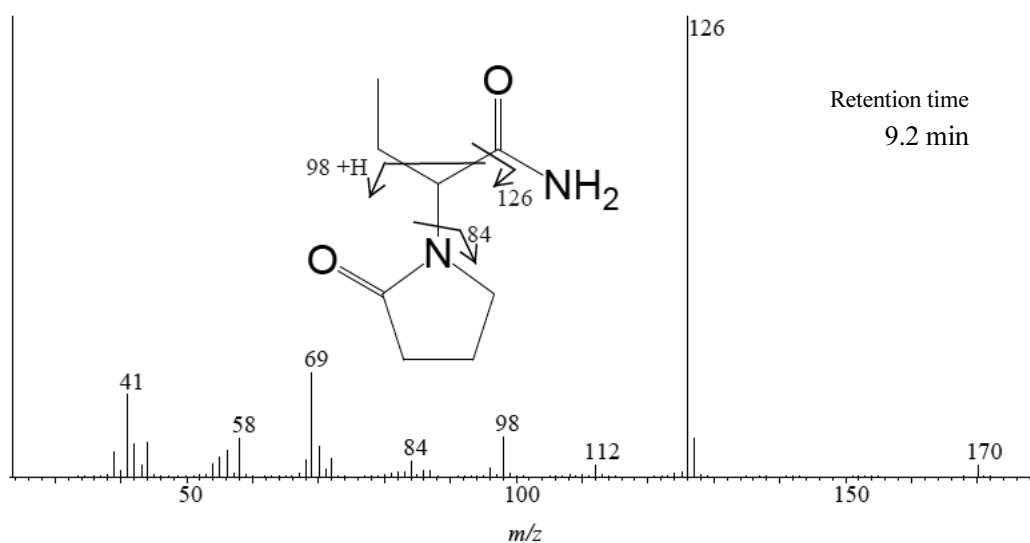


Fig. 2-2-4 MS spectrum of Etiracetam and its fragmentation patterns

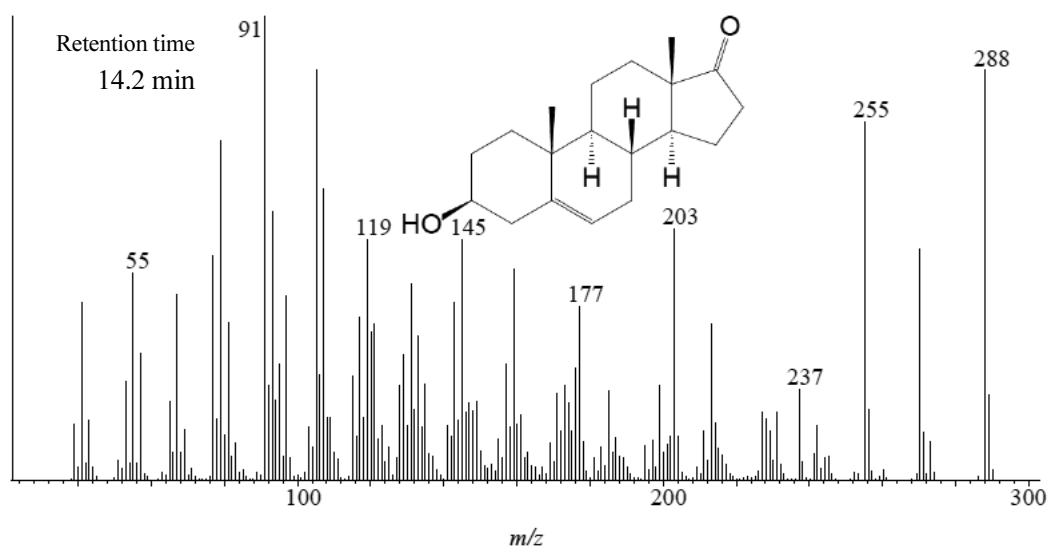


Fig. 2-2-5 MS spectrum of Dehydroepiandrosterone and its structural formula

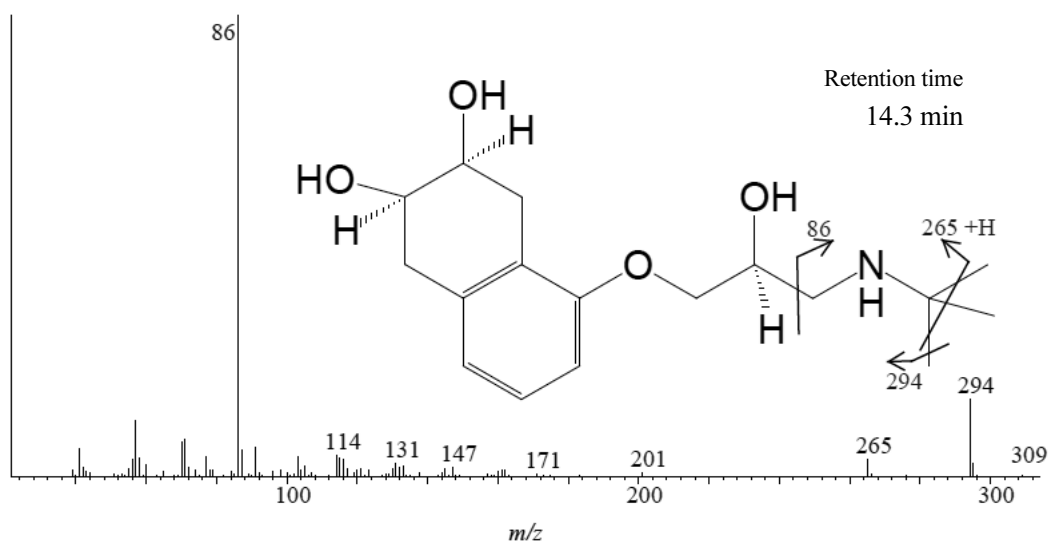


Fig. 2-2-6 MS spectrum of Nadolol and its fragmentation patterns

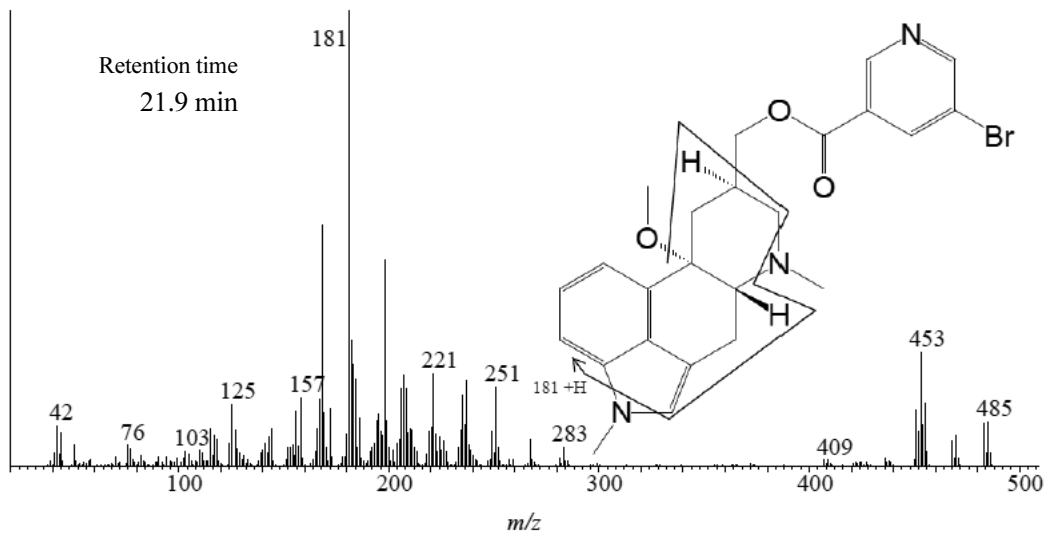


Fig. 2-2-7 MS spectrum of Nicergoline and its fragmentation patterns

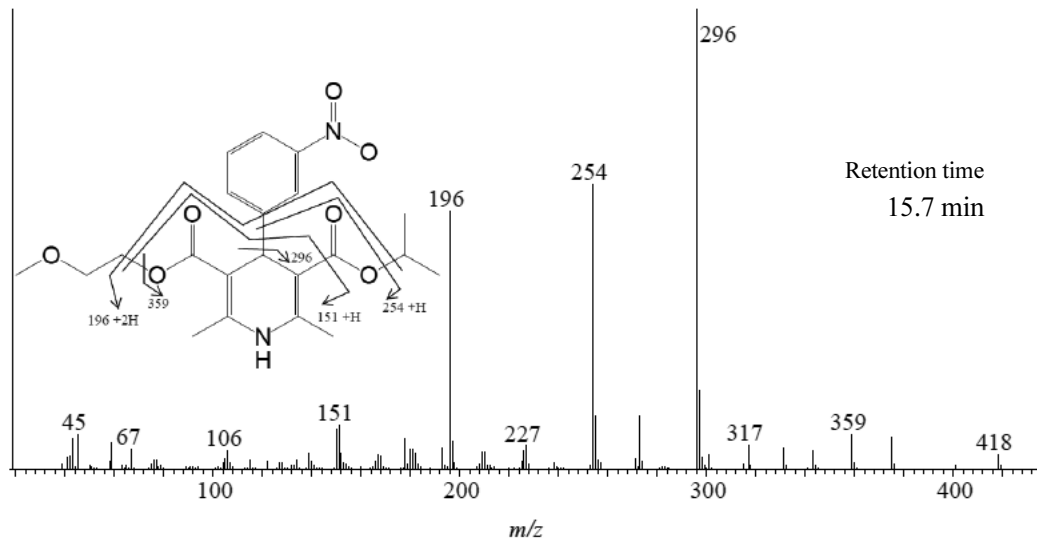


Fig. 2-2-8 MS spectrum of Nimodipine and its fragmentation patterns

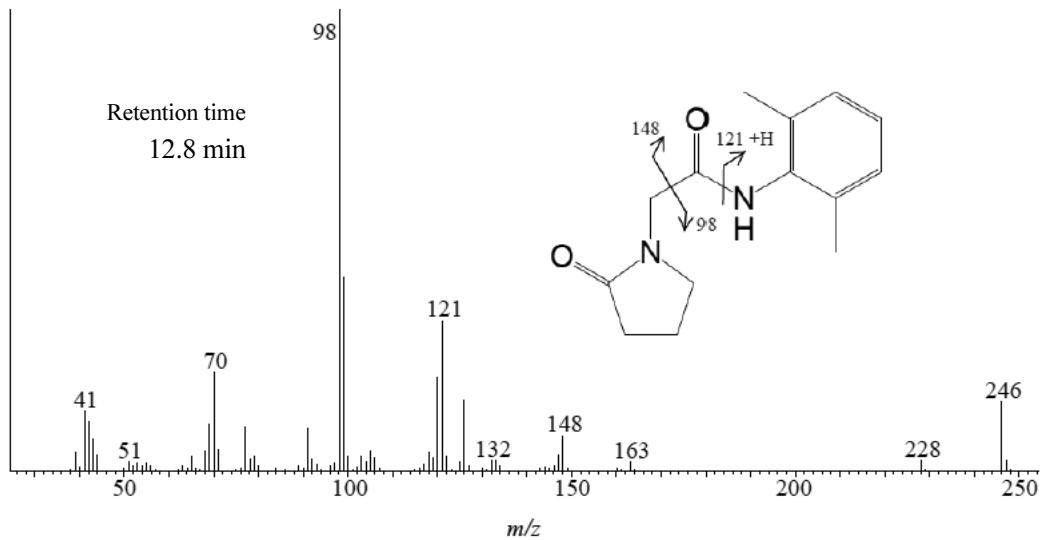


Fig. 2-2-9 MS spectrum of Nefiracetam and its fragmentation patterns

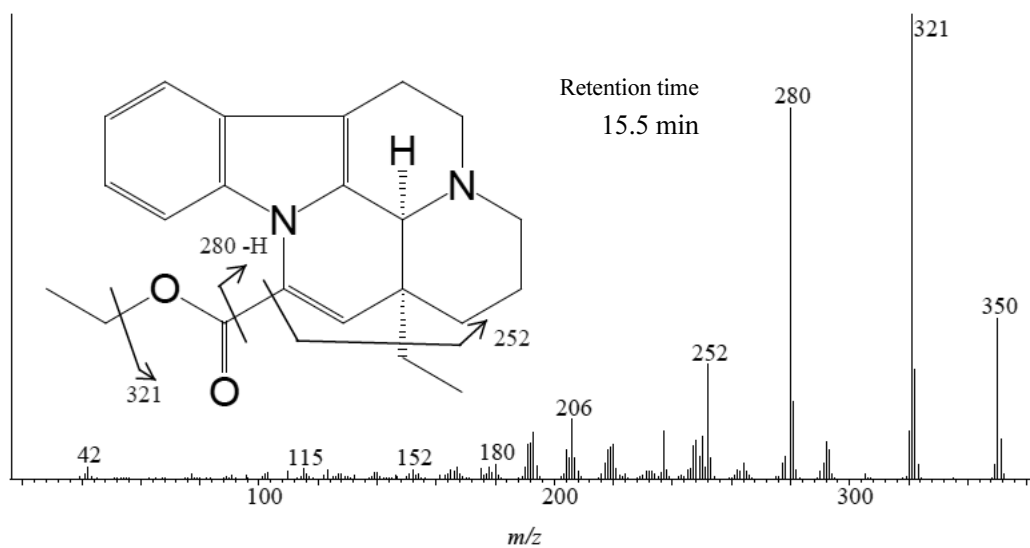


Fig. 2-2-10 MS spectrum of Vinpocetine and its fragmentation patterns

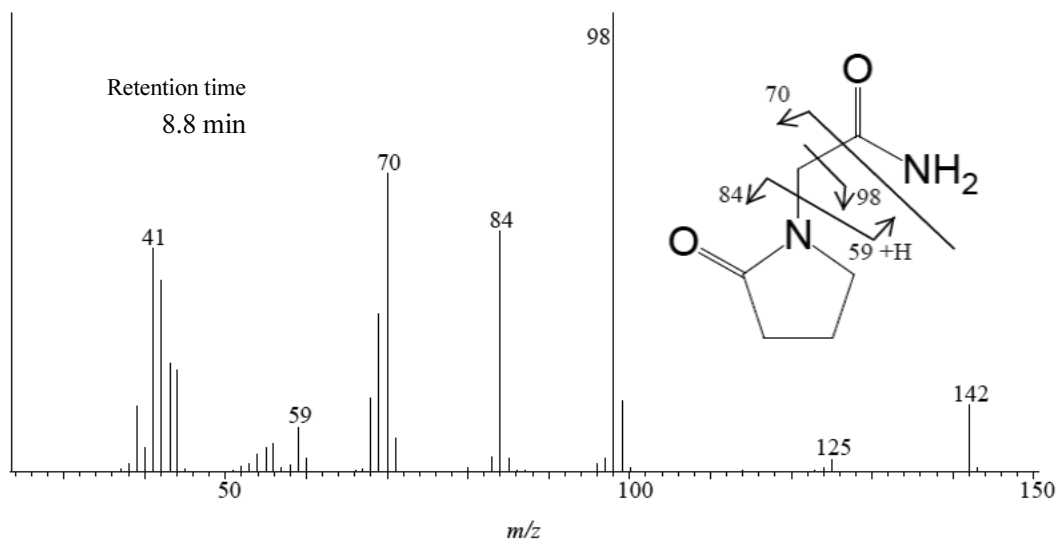


Fig. 2-2-11 MS spectrum of Piracetam and its fragmentation patterns

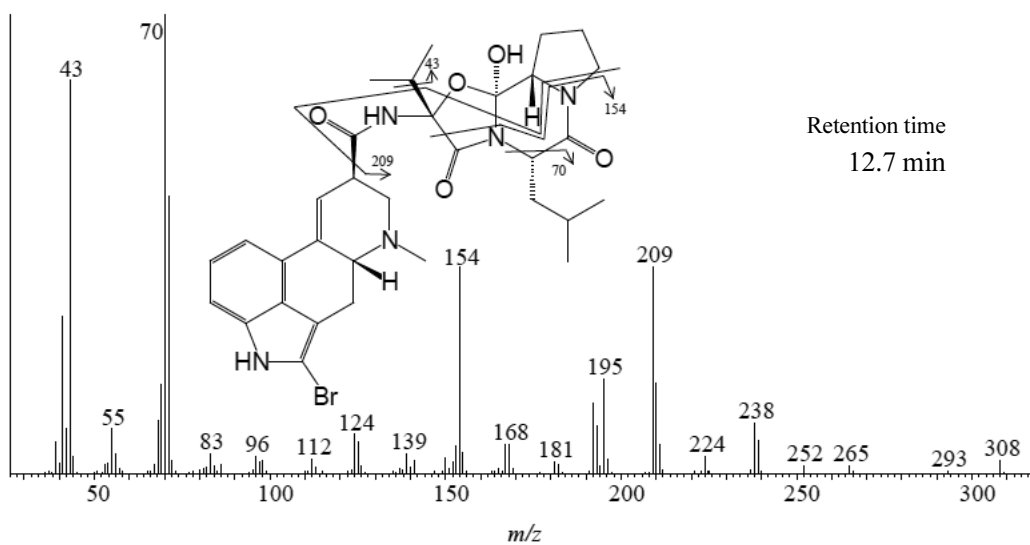


Fig. 2-2-12 MS spectrum of Bromocriptine and its fragmentation patterns

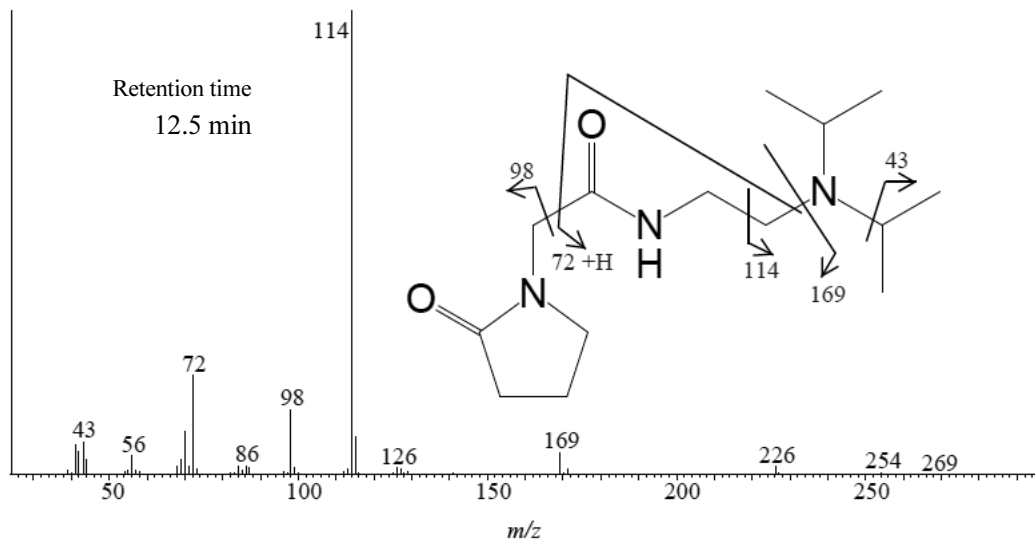


Fig. 2-2-13 MS spectrum of Pramiracetam and its fragmentation patterns

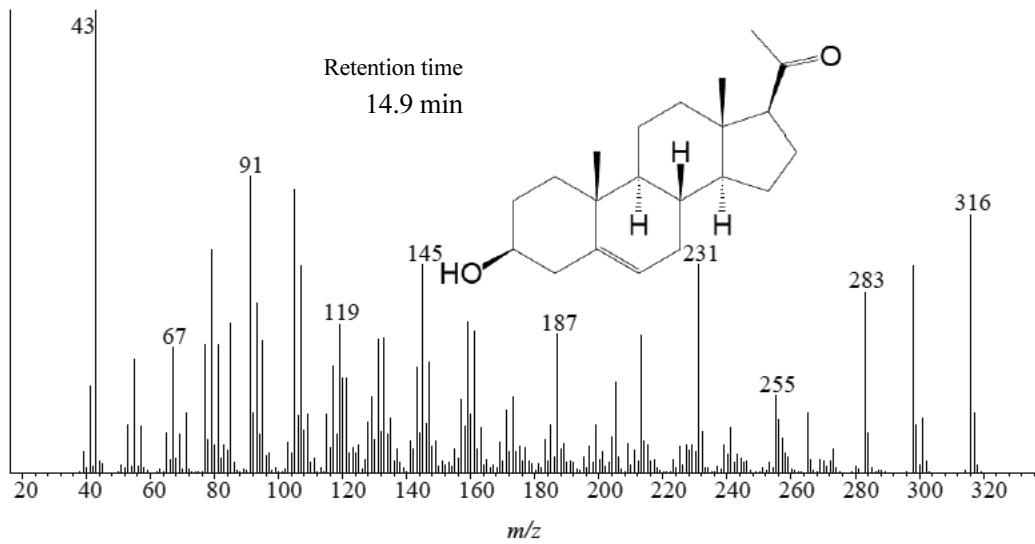


Fig. 2-2-14 MS spectrum of Pregnenolone and its structural formula

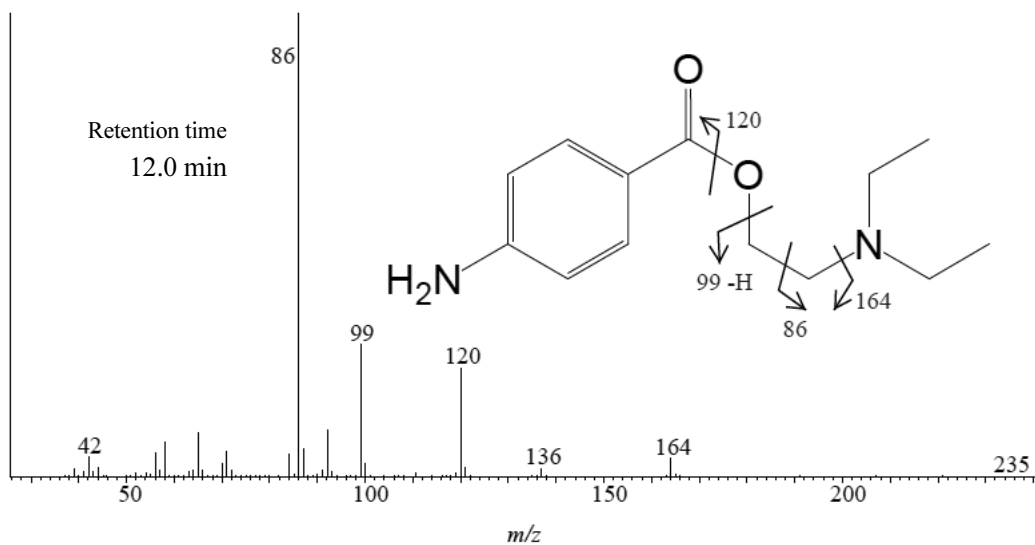


Fig. 2-2-15 MS spectrum of Procaine and its fragmentation patterns

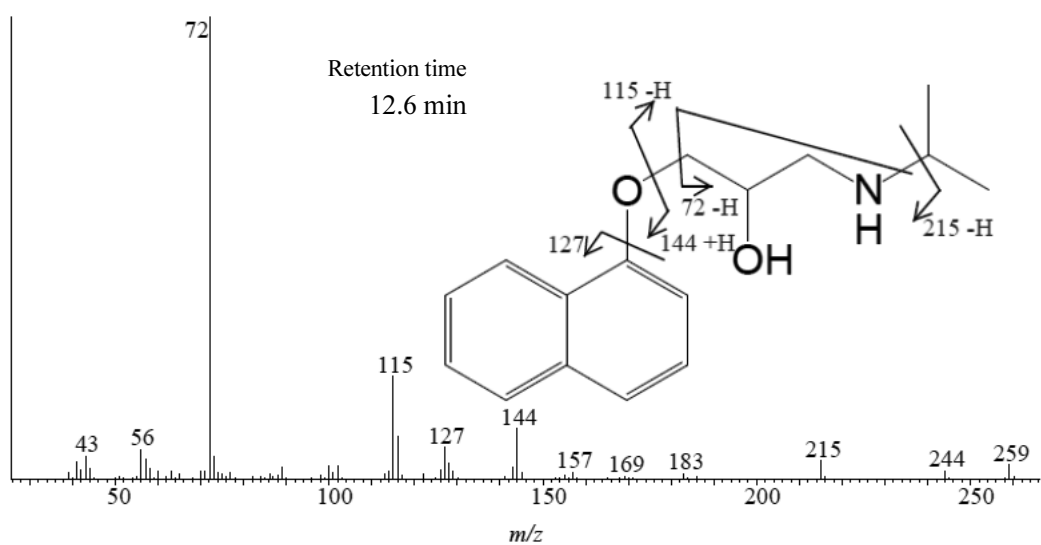


Fig. 2-2-16 MS spectrum of Propranolol and its fragmentation patterns

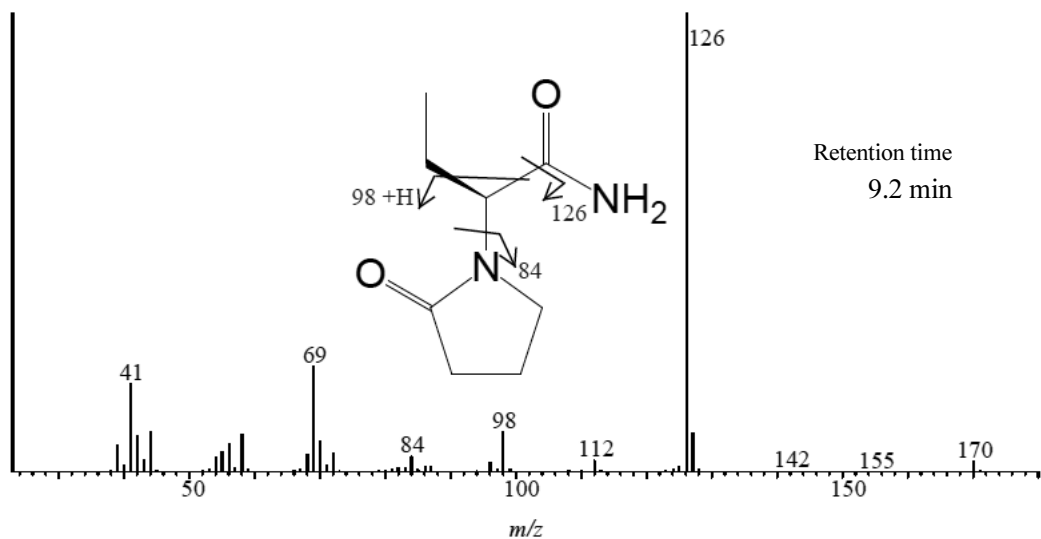


Fig. 2-2-17 MS spectrum of Levetiracetam and its fragmentation patterns

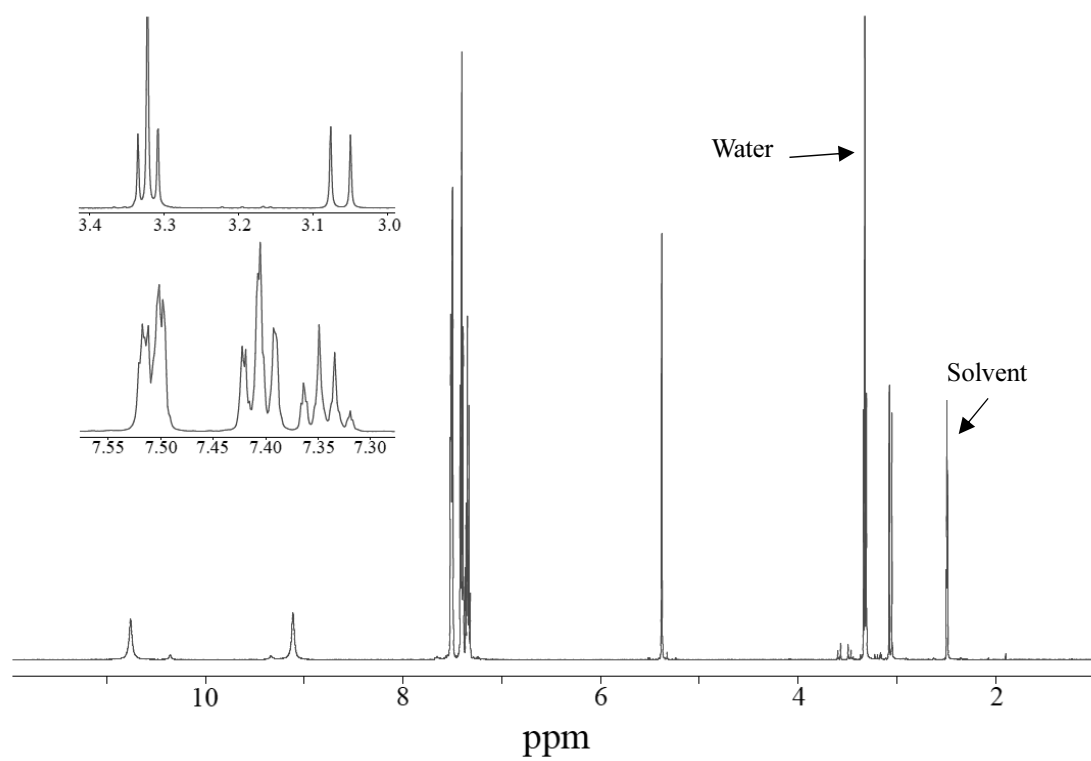


Fig. 3-1-1 ^1H -NMR spectrum of Adrafinil

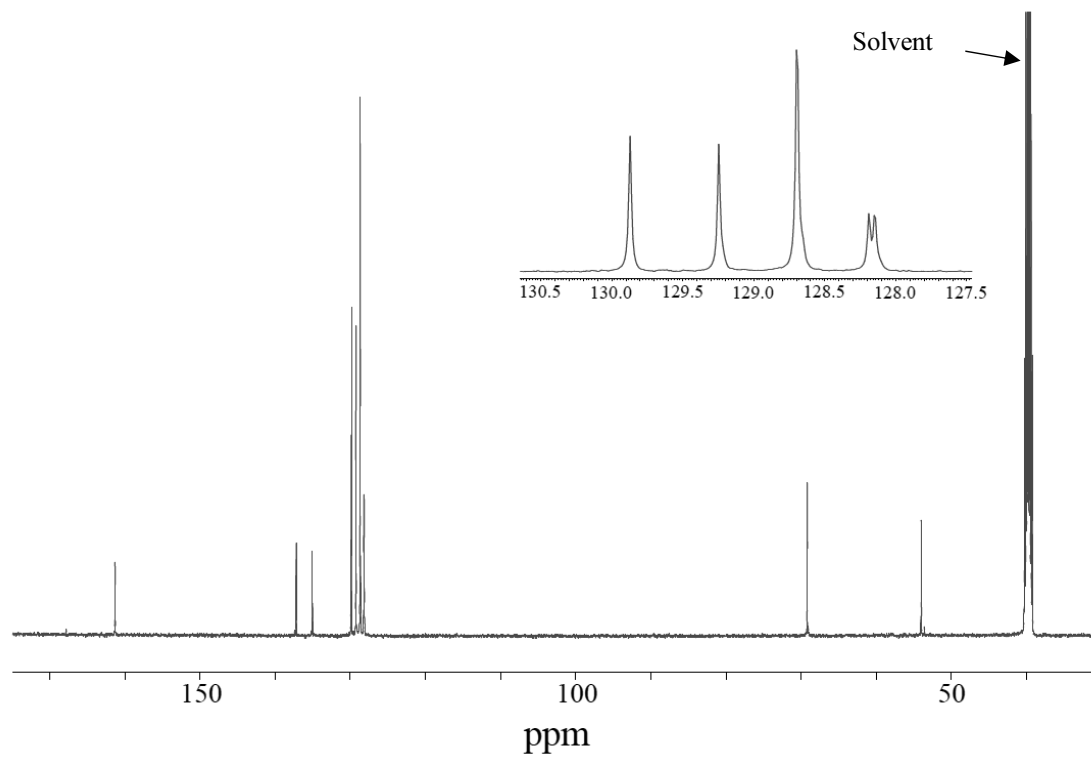
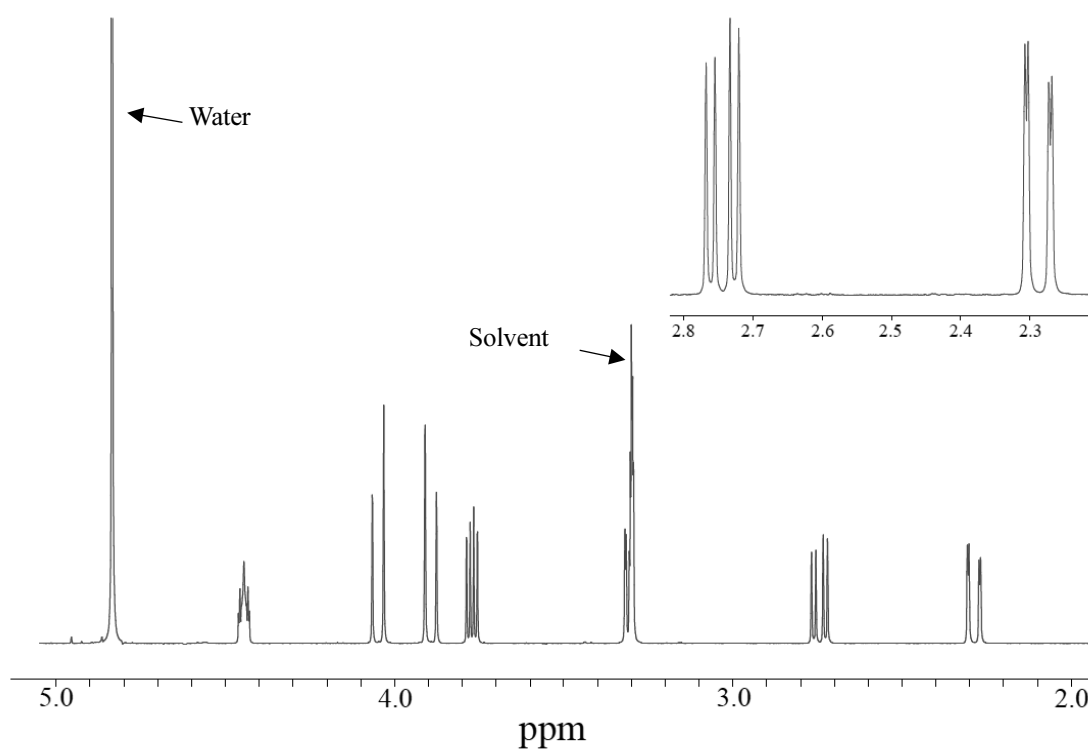
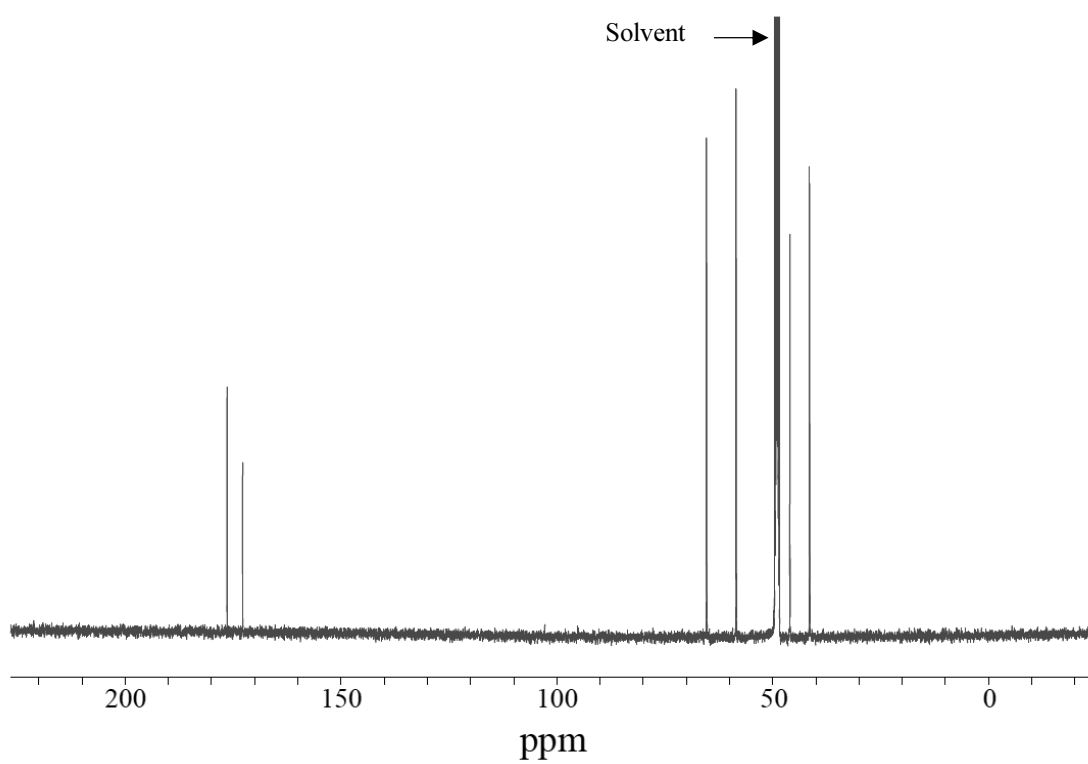


Fig. 3-1-2 ^{13}C -NMR spectrum of Adrafinil

Fig. 3-2-1 ^1H -NMR spectrum of OxiracetamFig. 3-2-2 ^{13}C -NMR spectrum of Oxiracetam

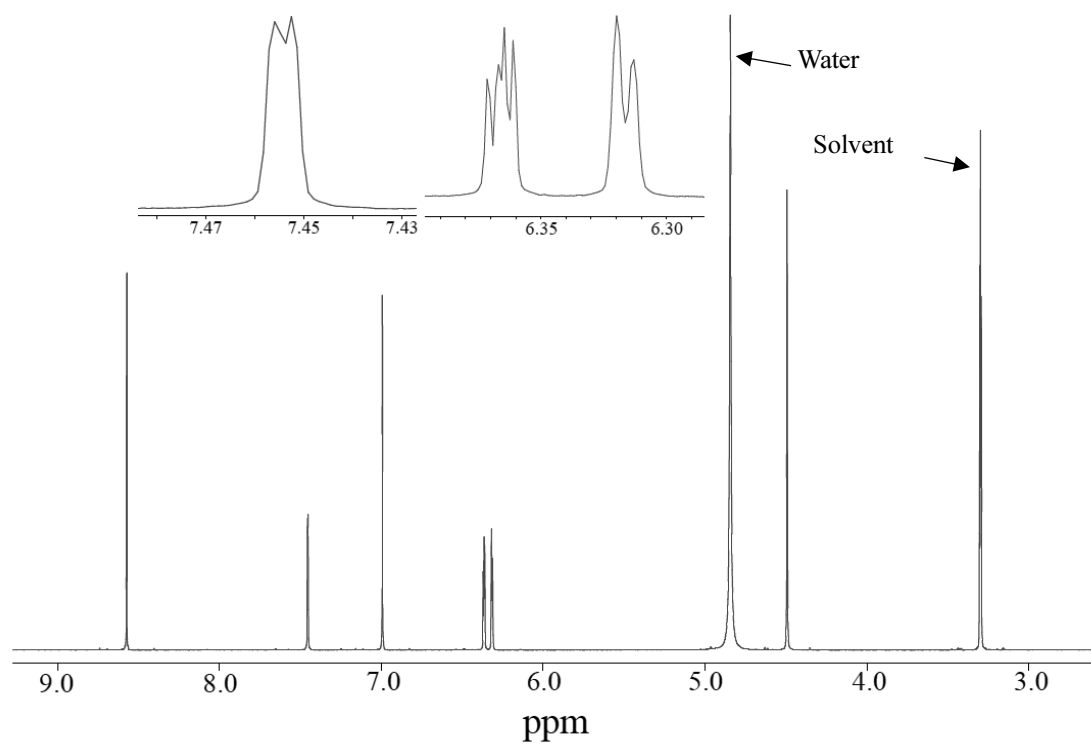


Fig. 3-3-1 ^1H -NMR spectrum of Furosemide

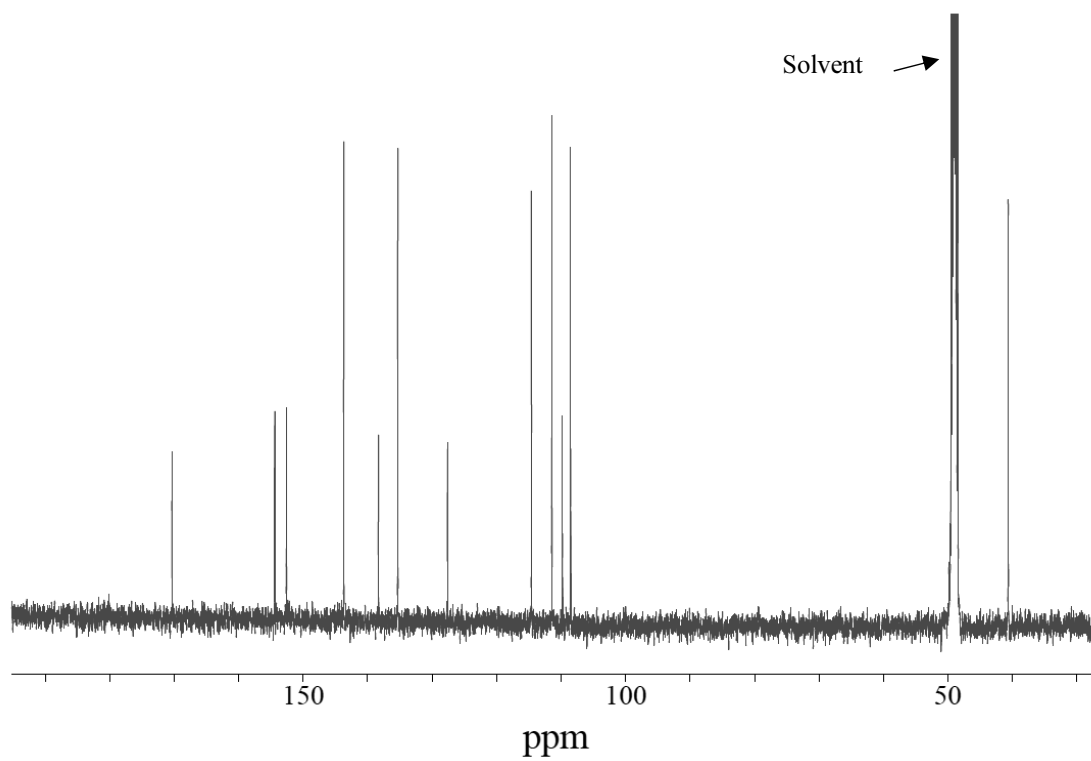


Fig. 3-3-2 ^{13}C -NMR spectrum of Furosemide