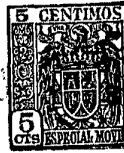


251053

24 N



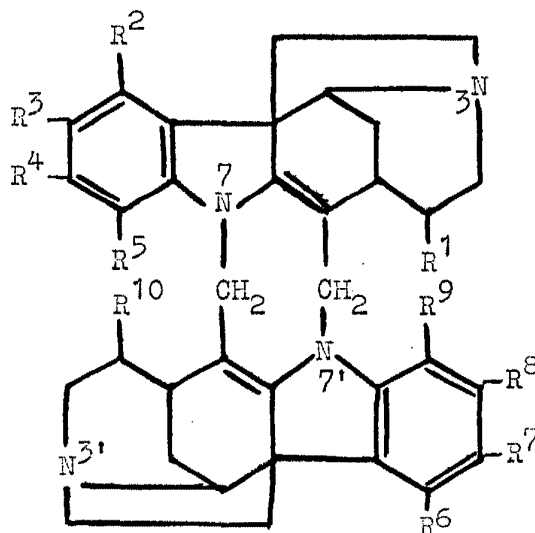
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CARBAZOL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIEDAD ANONIMA, domiciliada en BASILNA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos procedimientos químicos. Más particularmente, se refiere a métodos para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general siguiente:



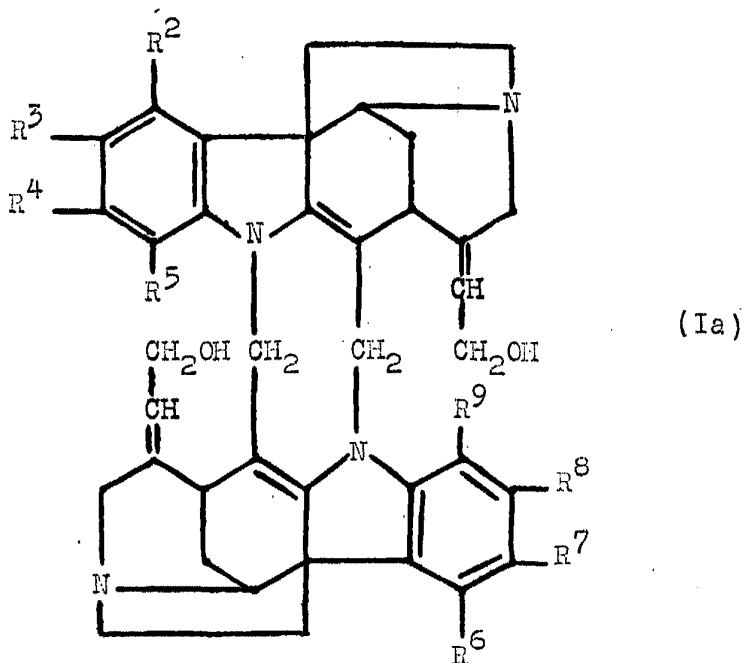
(I)



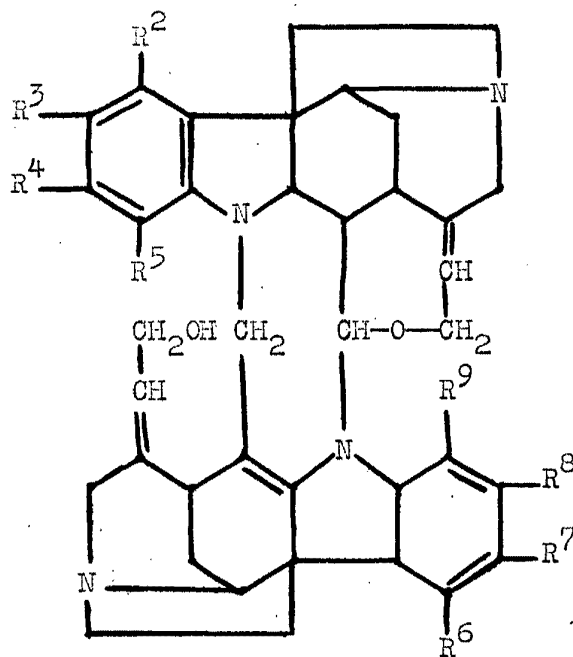
251053

- yasus sales de adición ácidas y sales cuaternarias; en la que los símbolos R^1 y R^{10} representan hidrógeno, alkilo inferior, alkilideno inferior, hidroxil(alkilo inferior), hidroxil(alkilideno inferior), alcoxi inferior (alkilo inferior, alcoxi inferior(alkilideno inferior), alcanoioksi inferior(alkilo inferior) o alcanoioksi inferior(alkilideno inferior), y los símbolos R^2 a R^9 representan hidrógeno, nitro, alcoxi inferior o halógeno. Se comprenderá que, con respecto a las sales de adición ácidas y las sales cuaternarias antes indicadas,
5. puede estar presente la estructura de sal en uno o en ambos átomos de nitrógeno terciarios en la anterior fórmula I.
- 10.

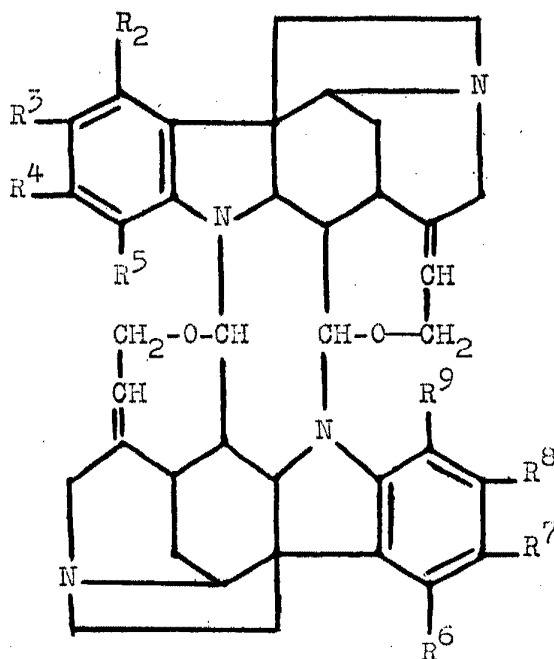
- Los compuestos de la precedente fórmula I, en la que cada uno de los símbolos R^1 y R^{10} representa el radical hidroxietilideno, pueden aparecer (dependiendo del método de preparación) tanto en forma abierta totalmente, fórmula Ia indicada a continuación, como en las formas mono- o bis-hemiacetal, respectivamente las fórmulas Ib e Ic que a continuación se indican:
- 15.



251053



(Ib)



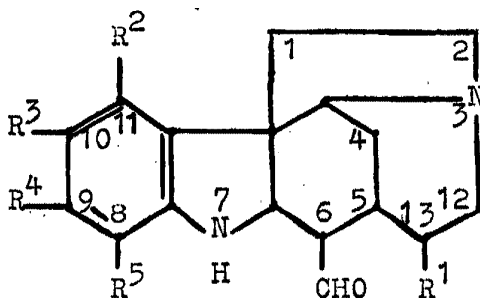
(Ic)

Los símbolos R^2 a R^9 , en las precedentes fórmulas, tienen las mismas significaciones indicadas anteriormente.

251053



La invención proporciona un procedimiento que comprende condensar un primer aldehído, que tiene la fórmula general



(II)

5. en la que los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen la misma significación antes indicada, con un segundo aldehído que tiene la misma fórmula general, mediante calentamiento. Un método apropiado es calentar los materiales en presencia de ácido. Se entenderá que los aldehídos primero y segundo referidos anteriormente, pueden ser idénticos o diferentes, a condición solamente de que se hallen dentro de la fórmula general II. El átomo de nitrógeno en posición 3 puede ser transformado, según los métodos de por sí conocidos, en su sal de adición ácida, o sal cuaternaria, sea antes o después de la fase de condensación.

15. Los aldehídos empleados como materiales de partida pueden ser obtenidos de alcaloides de los Strychnos que se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, el aldehído según la fórmula general II, en la que R^1 representa el grupo etilideno y R^2 a R^5 representen hidrógeno, puede ser obtenido por eliminación del grupo hidroxilo primario del aldehído obtenido por Wieland y Gunlich de estricnina [Annalen der Chemie, volumen 494, página 191 (1932)]. Aquellos materiales de
- 20.

251053



partida de la precedente fórmula II, en la que R^1 representa un grupo beta-hidroxietilideno, son obtenidos, en los casos en que la estructura molecular permita tal preparación, a lo menos parcialmente, en la forma de sus homiacetales internos. Esto es aplicable particularmente en el caso del

5. antes mencionado aldehído de Wieland-Gumlich.

- En las fórmulas precedentemente indicadas, el símbolo R^1 puede representar hidrógeno, radical alkilo inferior (por ejemplo metilo, etilo, o n-butilo), un radical alkilideno inferior (por ejemplo etilideno), o radicales alkilo inferior y alkilideno inferior que contienen un grupo hidroxilo libre, o eterificado, o esterificado (por ejemplo beta-hidroxietilideno, beta-acetoxietilideno o beta-metoxietilideno). Los símbolos R^2 a R^5 pueden representar, por ejemplo,
10. hidrógeno, nitro, alcoxi inferior (por ejemplo metoxi) o halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo) y dos símbolos vecinos R^2 a R^5 pueden representar también, por ejemplo, un puente metilendioxi. Son agentes de cuaternización adecuados para preparar las sales cuaternarias antes indicadas, por ejemplo,
15. los haluros o sulfatos de alcanoles inferiores y alquenoles inferiores, o de alcoholes aralifáticos, por ejemplo, yoduro metílico, bromuro metílico, bromuro alílico, sulfato dimetílico y bromuro bencílico. Ácidos convenientes para preparar las sales de adición ácidas antes citadas, son los ácidos
20. orgánicos e inorgánicos aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, los ácidos sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, oxálico, p-toluensulfónico, metansulfónico y pícrico. Aldehídos de partida adecuados según la fórmula I son, por ejemplo, el 6-formil-13-etileno-1,2,3a,4,5,
25. ,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolo[2,3-d]carbazol y 6-formil-
- 30.

251053



-13-(2-hidroxi-etilideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-
-etanol-pirrolol[2,3-d]carbazol.

- La condensación se efectúa ventajosamente en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido orgánico, tal como el ácido acético, fórmico u oxélico, o de un regulador ácido, por ejemplo, uno que tenga un orden de pH de 4-5. La reacción puede ser efectuada en un disolvente, por ejemplo un ácido orgánico, agua, alcohol o acetato etílico. El ácido seleccionado como agente de condensación puede también servir apropiadamente como disolvente, ya que los materiales de partida de aldehído básicos pueden ser fácilmente llevados a disolución con ácidos. Es preferido, por ejemplo, emplear una solución acuosa de regulador ácido, o ácido acético acuoso diluído, o ácido acético anhidro, tanto como agente de condensación como para disolvente. Es indicado efectuar la reacción con exclusión de oxígeno y luz.
- 5.
- 10.
- 15.

- De acuerdo con una modalidad de realización del invento, un aldehído que tiene la fórmula general II antes citada, es primeramente cuaternizado en el átomo de nitrógeno terciario. Esta reacción puede ser efectuada por métodos de por sí conocidos, adecuadamente en presencia de un disolvente, por ejemplo, benceno. La sal cuaternaria del aldehído de fórmula II, así formada, es entonces sometida a la reacción de condensación para producir un producto que responda a la fórmula I. La condensación se efectúa adecuadamente mediante calentamiento de la sal cuaternaria del compuesto II en solución ácida. De acuerdo con un modo preferido de ejecución, la referida sal cuaternaria es calentada a una temperatura entre unos 50°C y 100°C aproximadamente, en ácido acético diluído, o en una mezcla de ácido acético glacial y acetato de metal
- 20.
- 25.
- 30.

251053



alcalino.

- Según otra modalidad de ejecución del procedimiento objeto del invento, el aldehído de fórmula II es primeramente sometido a la reacción de condensación de la manera antes descrita, y entonces es cuaternizado el producto de condensación formado. En este caso, a lo menos una proporción bimolar del agente cuaternizador es requerida para efectuar la cuaternización completa del producto de condensación.
- 5.
10. También es posible condensar proporciones equimolares de un aldehído de fórmula II y una sal cuaternaria de un aldehído según la fórmula II, con lo que el producto recuperado de la mezcla reaccional contendrá solamente un grupo amónico cuaternario.
15. El procedimiento según la invención también puede ser efectuado mediante condensación de dos aldehídos diferentes, cada uno respondiendo a la anterior fórmula general II; empleándose cada uno de estos aldehídos tanto en la forma representada por la anterior fórmula II, que contiene un átomo de nitrógeno terciario, como en la forma de una sal cuaternaria del mismo. Mediante esta modalidad de ejecución se obtienen, entre otros, compuestos construídos asimétricamente. Por ejemplo, mediante transformación del 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolol[2,3-d]carbazol por medio de yoduro metílico, el metoyoduro correspondiente, y condensando este último con 6-formil-13-(2-hidroxi-etilideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolol[2,3-d]carbazol, se obtiene un compuesto que responde a la fórmula I, en la que R¹ representa beta-hidroxi-etilideno; R² a R⁹, inclusive, re-
- 20.
- 25.
- 30.

251053

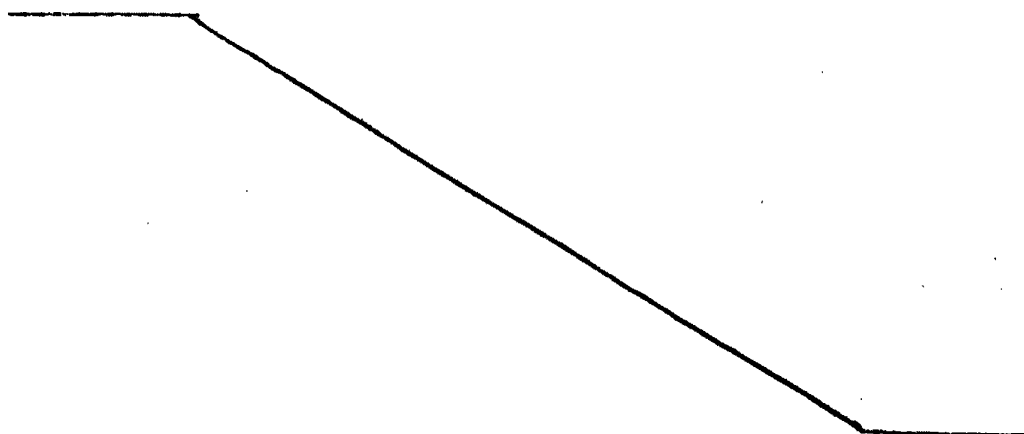


5. presentan hidrógeno; y R^{10} representa etilideno; y en la que el átomo 3'-nitrógeno está presente en su forma cuaternizada como metoyoduro. El compuesto obtenido, en virtud de la concurrencia del radical beta-hidroxietilideno, puede estar presente, tanto en forma abierta como en forma ciclizada; similar, respectivamente, a las anteriores fórmulas Ia e Ib.

10. Los productos obtenidos por los procedimientos de la invención pueden ser purificados por cromatografía o cristalización, por ejemplo, por medio de sus difícilmente solubles diyoduros o dipicratos.

15. Los productos obtenidos por los procedimientos de la invención son compuestos cristalinos y son útiles como agentes medicinales. Más particularmente, las bases y las sales de edición ácidas son útiles como sedantes, en virtud de su marcada acción depresora sobre el sistema nervioso central. Las sales cuaternarias son útiles como agentes curarizantes, en virtud de su actividad curarimimétrica.

20. La invención se expone ulteriormente en los ejemplos siguientes, los cuales son ilustrativos pero no limitativos de la misma.



251053



EJEMPLO 1

- 100 mg de 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolol[2,3-d]carbazol son disueltos en 10 ml de tetracloruro de carbono-benceno (1:1) y mezclados con un exceso de yoduro metálico. Después de 5 minutos, el metoyoduro precipitado es filtrado por aspiración. El metoyoduro es disuelto en acetona-agua (1:1) y cargado en una columna de Amberlite IRA-400 en forma de ión de cloruro (una amina cuaternaria de polistireno fuertemente básica del tipo intercambiador aniónico). La solución así obtenida del metocloruro es evaporada a sequedad al vacío. El residuo es cromatografiado sobre polvo de celulosa, empleando metiletilcetona saturada de agua, con adición de un volumen por ciento de metanol, como fase lábil. Las fracciones, determinadas por comparación en papel cromatográfico, para que consistan en metocloruro de 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolol[2,3-d]carbazol-3, son consolidadas y calentadas durante 10 horas a 75°C, en 10 ml de ácido acético al 5%. Después de separar el disolvente al vacío, el producto reaccional es cromatografiado sobre polvo de celulosa, usando la fase lábil antes indicada. Aquellas fracciones que, de acuerdo con su reacción de color con solución de sulfato de cerio(IV) y su cromatograma de papel, comprenden dicloruro de dihidro-toxiferina puro, son consolidadas y evaporadas al vacío. El residuo es disuelto en 1 ml de agua y se precipita diyoduro de dihidrotoxiferina con solución acuosa saturada de yoduro sódico.

- El 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolol[2,3-d]carbazol empleado como material de partida puede ser obtenido de la manera siguiente: se disuel

251053



- ven 100 mg de aldehído de Wieland-Gumlich 6-formil-13-(2-hidroxi-etilideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrololo[2,3-d]carbazol en 1,5 ml de ácido bromhídrico acuoso al 40% y 2 ml de ácido acético glacial, mezclado con 50 ml de
5. fósforo rojo, y la mezcla es calentada al reflujo en un baño de agua hirviente durante 3-1/2 horas. Luego el fósforo es separado por filtración, el filtrado es diluido con 1,5 ml de ácido acético glacial, haciendo reaccionar con 100 mg de polvo de zinc durante 30 minutos, mientras se agita enérgica
10. mente. El exceso de polvo de zinc es separado por filtración y lavado con un poco de ácido acético glacial. El filtrado y lavados combinados son ajustados al pH 8-9 con amoníaco acuoso, y extraídos varias veces con cloruro de metileno-éter (3:1). Los extractos combinados son secados sobre
15. carbonato potásico y luego evaporados a sequedad al vacío. De esta manera, un total de 1,6 g de aldehído de Wieland-Gumlich es reaccionado en porciones de 100 mg. Los productos brutos metileno y benceno (6:4) sobre 90 g de óxido de aluminio (Brockmann, 10% de agua). El 6-formil-13-etilideno-1,2,
20. ,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrololo[2,3-d]carbazol es encontrado en los primeros lixiviados que no cristalizan. Mediante análisis infrarrojo se efectúa la distinción entre estas fracciones y las fracciones posteriores (que contienen, en adición al aldehído de Wieland-Gumlich sin transformar,
25. aún otros productos lixiviables con benceno-cloroformo y cloroformo).

E J E M P L O 2

- Una mezcla equimolar de 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrololo[2,3-d]carbazol y metocloruro de 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahi-
- 30.



251053

- dro-3,5-etanol-pirrolo[2,3-d]carbazol-3 es calentada durante 10 horas en ácido acético al 5%, a 75°C, de la manera descrita en el ejemplo 1. Luego la solución es evaporada a sequedad, el residuo es recogido en agua y la solución es filtrada a través de una columna de Amberlite IRA-400 (forma de ión de cloruro). El residuo obtenido después de la evaporación del filtrado, que es una mezcla de dicloruro de dihidrotoxiferina, diclorhidrato de bis-nordihidrotoxiferina y clorhidrato de cloruro nordihidrotoxiferina, es separado cromatográficamente en una columna de polvo de celulosa mediante el empleo de una mezcla de acetato etílico : piridina : agua (7,5 : 2,3 : 1,65). Los dos últimos compuestos citados (bis-nor- y nor-compuestos), por metilación ulterior, rinden dicloruro de dihidrotoxiferina.
5. 10. 15. EJEMPLO 3
- 500 mg de aldehído de Wieland-Gumlich [6-formil-13-(2-hidróxi-etilideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolo[2,3-d]carbazol], 1,1, g de acetato sódico anhidro y 35 ml de ácido acético glacial, después de cuidadosa desgasificación en un vacío de menos que 0,001 mm, son calentados durante 15 horas a 80°C en un tubo cerrado. Entonces la mezcla reaccional es evaporada a sequedad al vacío. El residuo es recogido en agua. La solución alcalinizada y extraída completamente con cloroformo. La solución de cloroformo es secada con carbonato potásico y luego es evaporada a sequedad. El residuo es cromatografiado sobre 42 g de óxido de aluminio (Brockmann, 12% de agua):
20. 25.



251053

T A B L A

<u>Fracciones</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Substancia</u>
1-3	Benceno	5,5 mg producto de 1 ^a fracción
4-16	Benceno	222,8 mg caracurina V
17-23	Benceno	33,5 mg mezcla
24-30	Benceno + éter al 20%	164 mg aldehído de Wieland- -Gumlich (cristalino)

La caracurina V aislada a partir de las fracciones 4-16 parece ser idéntica con el producto natural en todas las características. Por ejemplo, muestra las siguientes reacciones de color :

5. con ácido sulfúrico concentrado tirando a pardo
 con ácido sulfúrico al 50% débilmente anaranjado-pardo
 con cloruro férrico-ácido sulfúrico azul
 con ácido nítrico concentrado purpúreo
 con sulfato cérico/ácido sulfúrico rojo-purpúreo.

10. El clorhidrato y el picrato cristalizan fácilmente. El compuesto posee el espectro ultravioleta de un derivado de indolina.

A partir de la caracurina V así obtenida se obtiene, por tratamiento con ácido, la caracurina Va (nor-toxiferina

15. I) y por cuaternización de la última en benceno con exceso de yoduro metílico, se obtiene por calentamiento el diyoduro de C-toxiferina. La caracurina V puede también ser transformada en C-toxiferina de la manera siguiente :

20. Se disuelven 65 mg de caracurina V en un poco de benceno y son mezclados con un exceso de yoduro metílico. Después de una hora la mezcla es filtrada por aspiración. El



- precipitado es llevado a disolución con acetona-agua. La solución es pasada a través de una columna de Amberlite IRA-400 (forma de cloruro). El lixiviado es evaporado al vacío. El residuo, junto con 5 ml de regulador del pH 4,0 (McIlvaine, dilución 1:10), después de desgasificación cuidadosa al alto vacío, es calentada durante 24 horas a 80°C en un tubo cerrado. Entonces se precipita dipicrato de toxiferina con ácido pícrico acuoso, se lava cuidadosamente con agua, y se recristaliza de acetona-agua.
- 5.
10. E J E M P L O 4
- 100 mg de 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-oc-tahidro-3,5-etano-pirrolo[2,3-d]carbazol son disueltos en 3 ml de benceno y mezclados con 6 ml de yoduro metálico puro. Después de 5 minutos a 20°C, el metoyoduro precipitado es separado por aspiración, lavado con éter, secado y transformado a cloruro, de manera convencional, en una solución de acetona acuosa pasada a través de una columna de Amberlite IRA-400 (forma de cloruro). El cloruro amorfo así obtenido es recogido en una solución de 240 mg de ácido acético glacial y 368 mg de trihidrato de acetato sódico en 4 ml de agua (pH 4,6), la mezcla reaccional es fundida en una bomba tubular bajo un fuerte alto vacío, y finalmente es calentado a 70°C, durante 4 horas. Entonces la mezcla es diluida con 2 ml de agua y el picrato es precipitado por la adición de solución saturada de picrato sódico, el precipitado es cuidadosamente lavado con agua y transformado en cloruro, de manera conocida, mediante el empleo de Amberlite IRA-400. El cloruro bruto así obtenido, en disolvente "C" [Helvetica Chimica Acta 41, 1269 (1958)], es sometida a partición cromatográfica en polvo de celulosa (Whatman No. 1), siendo los lixiviados con
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

251053



- frontados mediante papel de cromatografía. Las fracciones que contienen el producto final en forma prácticamente pura, son recristalizadas de metanol-éter, y rinden un producto que tiene $[\alpha]_D^{20} = -599 \pm 4^\circ$ ($c = 0,583$; alcohol al 50%), el cual tiene la misma actividad biológica que el dicloruro de dihidrotoxiferina natural, dando nordihidrotoxiferina después de descomposición térmica.

E J E M P L O 5

- 500 mg de metocloruro de 6-formil-13-(2-hidroxietilideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-etano-pirrolo[2,3-d]carbazol y 1,0 g de acetato sódico anhidro son disueltos en 40 ml de ácido acético glacial. La solución, después de degasificación cuidadosa al alto vacío, es calentada en un tubo cerrado durante 15 horas en baño maría a 70°C. Entonces es llevada a sequedad al vacío. El residuo es disuelto en agua y la solución acuosa es pasada a través de una columna de Amberlite IRA-400 (forma de cloruro) y luego es nuevamente evaporada al vacío. El residuo es disuelto en 10 ml de ácido acético glacial, separado del cloruro sódico no disuelto, y al filtrado se añaden 5 ml de 0,08 m solución de ácido p-toluensulfónico en ácido acético glacial. Después de ser mantenido durante 15 minutos a temperatura ambiente, el ácido p-toluensulfónico es neutralizado con sosa anhidra. Entonces la mezcla es evaporada a sequedad al vacío. El residuo es recogido en un poco de agua y el picrato es precipitado de la solución acuosa concentrada mediante ácido pícrico acuoso, lavándolo entonces cuidadosamente con agua, y transformado de nuevo al cloruro mediante un intercambiador de iones. La mezcla de cloruro es saponificada por tratamiento con 10 ml de amoníaco concentrado durante 4 horas a tempera-

= 15 =

251053



tura ambiente. Después de evaporación queda un residuo amarillento, del que, por cristalización en etanol-metanol, se obtiene dicloruro de C-toxiferina cristalino puro.

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

= . =



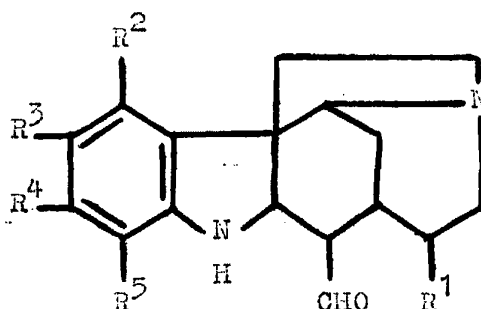
24

N O T A

251053

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms. 62 223 del 25 de Julio de 1958, 66 104 del 13 de Noviembre de 1958, 66 749 del 29 de Noviembre de 1958 y 68 971 del 30 de Enero de 1959, existiendo en ellas unidad de invención:

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de carbazol que consiste en condensar un primer aldehído que responde a la fórmula general:



10. en la que el símbolo R^1 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alkilo inferior, alkilideno inferior, hidroxialkilo inferior, hidroxialkylideno inferior, alcoxi inferior(alkilo inferior), alcoxi inferior(alkylideno inferior), alcanoiloxi inferior(alkilo inferior) y alcanoiloxi inferior(alkylideno inferior), y cada uno de los símbolos R^2 e R^5 representan un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, nitro, alcoxi inferior y halógeno, con un segundo aldehído que responde a la misma fórmula general, por calentamiento de los materiales aldehídicos conjuntamente.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el

251053



que el citado primer aldehído y el citado segundo aldehído son idénticos.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el citado primer aldehído y el citado segundo aldehído son diferentes.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual comprende una fase adicional de cuaternización de a lo menos uno de los átomos de nitrógeno terciarios.

10. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la fase de cuaternización precede a la fase de condensación.

6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la fase de cuaternización sucede a la fase de condensación.

15. 7. Procedimiento que consiste en calentar el metocloruro de 6-formil-13-etilideno-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-eteno-pirroló/2,3-dcarbazol-3 en ácido acético acuoso diluido, con lo que se forma el dicloruro de dihidrotoxiferina.

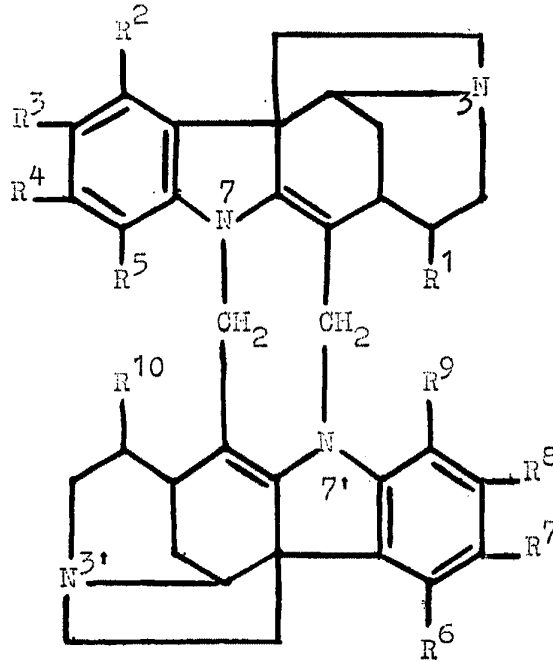
20. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los aldehídos son disueltos en una mezcla de ácidos acético glacial y acetato alcalino antes del calentamiento.

25. 9. Procedimiento que consiste en calentar el 6-formil-13-(2-hidroxi-etilideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-3,5-eteno-pirroló/2,3-dcarbazol en ácido acético glacial/acetato sódico, con lo que se forma la caracurina V.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9 en el que los compuestos de carbazol, que pueden ser representados por la fórmula general:



251053



en la que

los símbolos R^1 y R^{10} representan hidrógeno, alkilo inferior, alkilideno inferior, hidroxí(alkilo inferior), hidroxí(alkilideno inferior), alcoxi inferior(alkilo inferior), alcoxi inferior(alkilideno inferior), alcanciloxi inferior(alkilo inferior) o alcanciloxi inferior(alkilideno inferior), y los símbolos R^2 a R^9 representen hidrógeno, nitro, alcoxi inferior, o halógeno, y sus sales de adición ácidas y sales cuaternarias

5.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos

10.

de carbazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Julio de 1959.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIETE ANONYME.

p. s.

EST. ISERN MICHALLS

tr: jpt
 E: rm/ag
 N: rm.