



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 150680

**[C] (45) PATENT MEDDELT
28. NOV. 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 C 121/52, A 61 K 49/04

(21) Patentsøknad nr. 792341

(22) Inngitt 13.07.79

(24) Løpedag 13.07.79

(41) Alment tilgjengelig fra 15.01.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.08.84

**(30) Prioritet begjært 14.07.78, 19.01.79, BRD, nr P 28 31 496,
P 29 02 456**

**(54) Oppfinnelsens benevnelse 2,4,6-trijodid-benzonitril-derivat for anvendelse
som røntgenkontrastmiddel.**

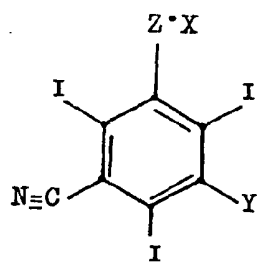
**(71)(73) Søker/Patenthaver SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN,
P.O. Box 65 03 11,
Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65,
Waldstrasse 14, D-4619 Bergkamen,
Forbundsrepublikken Tyskland.**

**(72) Oppfinner HEINZ GRIES,
Berlin,
Forbundsrepublikken Tyskland.**

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår 2,4,6-trijod-benzonitril-derivater med formelen:



(I),

hvor Z er en direkte binding eller en lavere alkylengruppe,

X er $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ (hvor R_1 er hydrogen, lavere alkyl eller hydroxy-lavere alkyl, og R_2 er lavere alkanoyl) eller carboxy, og Y er hydrogen eller carboxy,

og estere, syreamider og salter derav. Disse forbindelser er verdifulle virkestoffer i røntgenkontrastmidler.

Hvis syrene av de nye forbindelser skal anvendes i form av deres salter, er alle farmasøytisk godtagbare kationer egnet, som f.eks. natrium, calcium, magnesium, alkanolamin som ethanolamin, diethanolamin, N-methylglucamin, etc.

Esterne av syrene med formel I omfatter hydrocarbongrupper med 1 - 4 carbonatomer, som dessuten kan være substituert med én eller flere hydroxygrupper. Som eksempler kan nevnes de følgende hydrocarbongrupper: methyl, ethyl, propyl, butyl, hydroxy-ethyl.

Syreamidene ifølge oppfinnelsen kan også være substituert. Som substituenten kommer hydrocarbongrupper med 1 - 4 carbonatomer, som kan være substituert med én eller flere hydroxygrupper og/eller en carbamoylgruppe, i betraktning. Den foretrukne syreamidgruppe

er gruppen $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{matrix}$, hvor R_3 og R_4 er like eller forskjellige,

og er hydrogen eller en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, som kan være substituert med 1 - 3 hydroxygrupper.

Som alkylgrupper kan eksempelvis nevnes:
methyl, ethyl, propyl og butyl.

Selvfølgelig er det mulig at en ytterligere carboxygruppe kan være amidert eller forestret.

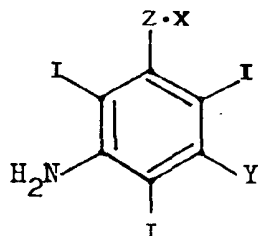
Alkylengruppen Z, som kan være rettkjedet eller forgrenet, kan inneholde 1 - 7 carbonatomer, fortrinnsvis 1 - 4 carbonatomer. Som alkylengruppe kan f.eks. nevnes: methylen, ethylen, propylen, isopropylen og isobutylen.

Når X er $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$, kan den lavere alkylgruppe R_1 ha

1 - 4 carbonatomer og være hydroxysubstituert. Eksempelvis kan nevnes: methyl, ethyl, propyl, butyl, hydroxypropyl, hydroxyethyl.

R_2 er en lavere alkanoylgruppe med 2 - 5 carbonatomer, f.eks. acetyl, propionyl eller butyryl.

Fremstillingen av de nye 2,4,6-trijod-benzonitrilderivater skjer ved diazotering av aminoforbindelser med den generelle formel:



(II),

hvor Z, X og Y er som ovenfor angitt, med påfølgende omsetning med cyanider.

Diazoteringen kan skje på vanlig vis ved tilsetning av nitritter. Fortrinnsvis blir diazoteringen utført under svakt sure betingelser, fortrinnsvis i et pH-område fra 2 til 4, under avkjøling, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0° og +10°C. Nitritter egnet for omsetningen er eksempelvis alkalinitritter som natriumnitrit og kaliumnitrit.

Det dannede diazoniumsalt kan fraskilles eller straks viderebearbeides. Hensiktsmessig blir diazoniumsaltet ikke isolert fra oppløsningen eller suspensjonen, men omsettes straks videre, idet reaksjonsblandingen bringes på en pH på 4-7 ved tilsetning av en base. Egnede baser er f.eks. natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, ammoniakk o.l.

Innføringen av cyanogruppen skjer ved i og for seg kjente metoder, eksempelvis ved en Sandmeyer-reaksjon. Ved denne blir diazoniumforbindelsen på vanlig måte omsatt med et cyanidkompleks, fortrinnsvis et kobber-cyanid-komplekssalt.

Som særlig egnede kompleksforbindelser kommer eksempelvis $K_2[Cu(CN)_3]$, $K_3[Cu(CN)_4]$, $K_2[CuNH_3(CN)_4]$ i vandig oppløsning i betraktning.

Cyanogruppen kan innføres ved værelsetemperatur eller forhøyet temperatur, idet temperaturer mellom 20° og 40°C ansees som fordelaktige.

For reaksjonen er polare oppløsningsmidler egnet, som f.eks. vann, N,N'-dimethylacetamid, N,N'-dimethylformamid, etc., og blandinger derav, idet det vandige miljø foretrekkes.

Med foreliggende fremgangsmåte for fremstilling av de nye forbindelser med den generelle formel I er det for første gang lyktes ved utbytning av en aminogruppe i trijoderte anilinderivater med en nitrilgruppe å innføre en substituent som over en C-C-binding er bundet til den trijoderte aromatiske kjerne.

Ved utbytning av aminogruppen med cyanogruppen i forbindelsen med formel II kommer man til nye forbindelser som utmerker seg ved en god generell og særlig ved en god neural tålbarehet.

150680

4

TABELL 1

Tålbarehet efter i.v. injeksjon av natriumsaltoppløsninger (300 mg jod/ml, injeksjonshastighet 2 ml/min) hos han- og hun- (1:1) Wistar-rotter med en kroppsvekt på 90-110 g; iakttagelsestid 7 dager.

Forbindelse	Dose g jod/kg	Antall dyr	Antall døde dyr
5-cyano-2,4,6-trijod-iso-fthalsyre	3,0	4	0
	4,0	4	1
	6,0	4	4
5-acetyl-amino-2,4,6-trijod-iso-fthalsyre	3,0	4	0
	4,0	4	1
	6,0	4	4

Tabell 1 viser ved eksemplet med 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre at forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved intravenøs injeksjon er likeså godt tålbare som den kjente sammenligningsforbindelse.

TABELL 2

Neural tålbarhet etter pericerebral injeksjon av 0,04 ml av røntgenkontrastmidlet med varierende konsentrasjoner hos han- og hun- (1:1) Wistar-rotter, iakttagelses-tid 24 timer.

Forbindelse	Dose mg jod/kg	Antall dyr	Antall dyr med resultat:		
			Holdnings- anomalier Krampe Død	Krampe Død	Død
5-cyano- 2,4,6-tri- jod-iso- fthalsyre	10 20 40	10 10 10	2 6 10	1 4 10	0 0 1
5-acetyl- amino- 2,4,6- trijod- isofthal- syre	5 10 20	10 10 10	3 6 9	2 5 9	0 0 3
"Amidotri- zoesyre"	5 10 20	10 10 10	2 6 9	2 6 9	0 1 5

Av tabell 2 vil sees at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er tydelig mindre giftige enn de kjente sammenligningsforbindelser 5-acetylamino-2,4,6-trijod-isofthalsyre og amidotrizoesyre (3,5-diacetamido-2,4,6-trijod-benzoesyre).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er egnet for fremstilling av røntgenkontrastmidler for intravenøs, subarachnoidal og oral administrasjon, eksempelvis som Urographica, Angiographica, Myelographica, Cholegraphica, etc.

Videre er forbindelsene ifølge oppfinnelsen verdifulle mellomprodukter ved fremstilling av røntgenkontrastmidler. Eksempelvis kan 5-cyano-3-acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesyre reduseres til 5-aminomethyl-3-acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesyre, som ved påfølgende acetylering overføres til 5-acetyl-aminomethyl-3-

acetylamino-2,4,6-trijodbenzoesyre (Iodamid).

Den selektive reduksjon av cyangruppen kan eksempelvis utføres med borhydrider ved forhøyet temperatur. Det ved efterfølgende acetylering erholdte Iodamid er et handelspreparat.

De efterfølgende eksempler er gitt for ytterligere å belyse oppfinnelsen.

Eksempel 1

112 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre suspenderes i 1100 ml vann og bringes i oppløsning med tilsetning av 10 g natriumhydroxyd. Man avkjøler så oppløsningen som har en pH på 2,5 til 0°C og tildrypper en oppløsning av 20 g natriumnitrit i 60 ml vann. Derpå innstilles igjen pH på 2,0 ved tildrypning av fortynnet svovelsyre, og reaksjonsblandingen omrøres så ytterligere under stadig isavkjøling i 1 time. Ved langsom tildrypning av fortynnet natronlut bringes det utfelte indre diazoniumsalt i oppløsning ved pH 4,5. I mellomtiden har man fremstilt en 30°C varm oppløsning av 99 g kobber(I)-klorid og 172 g kaliumcyanid i 800 ml vann og tilsetter diazoniumsaltoppløsningen på en gang, hvorved der inntreffer sterk oppskumning. Røringen fortsettes så i 15 minutter ved 30°C og derpå fraskilles kobbersaltet ved surgjøring av reaksjonsoppløsningen til pH 3 med fortynnet svovelsyre. Filtratet bringes på pH 0,5 til 1 ved tilsetning av ytterligere fortynnet svovelsyre, og efter flere timers omrøring i isbad avsuges bunnfallet, vaskes med vann og tørres ved 50°C. For rensning suspenderer man reaksjonsblandingen i 400 ml vann, oppløser ved tilsetning av natronlut, behandler oppløsningen med 10 g aktivkull, omrører i 30 minutter ved værelsetemperatur og tilsetter filtratet et overskudd av mineralsyre. Efter flere timers omrøring i isbad avsuges bunnfallet, vaskes med vann og tørres ved 50°C. Man får 89 g (78% av det teoretiske) 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre som et hvitt pulver med spaltningspunkt over 300°C.

Eksempel 2

a) 1,12 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre suspenderes i 15 ml vann og bringes i oppløsning ved pH 2,5 ved tildrypning av fortynnet natronlut. Man tildrypper under isavkjøling en oppløsning av 200 mg natriumnitrit i 1 ml vann. Derpå bringes reaksjons-

blandingen tilbake til pH 2,5 ved tilsetning av fortynnet svovelsyre, og man omrører i ytterligere 1 time i isbad. Det utskilte indre diazoniumsalt avsuges, vaskes først med litt iskoldt vann, derpå med methanol, og suges forsiktig tørt under argon. Man får et gullig pulver som i smeltepunkttrør ved 110°C misfarves til grått under gassutvikling og viser jodavspaltning over 300°C.

b) Man oppløser 2,65 g kaliumcyanid i 2,5 ml vann, tilsetter 1,25 ml konsentrert ammoniakk og derpå en oppløsning av 3,9 g kobber(II)-sulfat-5-hydrat i 250 ml vann. Man oppvarmer til 30°C og tilsetter så den ifølge a) fremstilte og med fortynnet natronlut på pH 5 innstilte diazoniumsaltoppløsning. Utbyttet utgjør 82 g (72% av det teoretiske) fra ethanol utkrystallisert 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre.

Eksempel 3

20,6 g 3-amino-2,4,6-trijodbenzoesyre suspenderes i 220 ml vann. Etter tildrypning av 24 ml 30%-ig vandig natriumnitrit-oppløsning ved 0°C innstilles pH på 2 ved tilsetning av fortynnet svovelsyre. Reaksjonsblandingen omrøres i nok en time i isbad. Ved langsom tildrypning av fortynnet natronlut bringes reaksjonsblandingen til pH 4,5 og henses under isavkjøling. I mellomtiden har man fremstilt en 30°C varm oppløsning av 20 g kobber(I)-klorid og 34 g kaliumcyanid i 160 ml vann, som tilsettes til diazoniumoppløsningen på en gang, hvorved sterk skumning inntrer. Omrøringen fortsettes i nok 30 minutter ved 30°C og derpå fraskilles kobbersaltet ved surgjøring av reaksjonsoppløsningen med konsentrert saltsyre til pH 3. Filtratet bringes ved tilsetning av ytterligere konsentrert saltsyre til pH 0,5 - 1, og bunnfallet blir efter flere timers omrøring i isbad avsuget og vasket med vann. Den nutschfuktige forbindelse suspenderes i 50 ml vann, oppløses ved tilsetning av fortynnet natronlut, oppløsningen behandles ved utrøring med aktivkull og filtreres. Reaksjonsblandingen bringes på pH 0,5 - 1 ved tildrypning av konsentrert saltsyre, omrøres i flere timer i isbad, og bunnfallet avsuges. Efter vasking med acetonholdig vann og tørking ved 50°C får man 16 g (76% av det teoretiske) 3-cyano-2,4,6-trijodbenzoesyre som et hvitt pulver med smp. 238-240°C (spaltning).

150680

8

Eksempel 4

23,4 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-monomethylamid suspenderes i 500 ml vann og bringes i oppløsning ved tilsetning av fortynnet natronlut. 8 g natriumnitrit tilsettes, reaksjonsblandingen kjøles til 0°C og tildryppes langsomt så meget fortynnet svovelsyre at pH blir 2,0. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer i isbad og nøytraliseres ved langsom tilsetning av konsentrert ammoniakk. I mellomtiden har man fremstilt en 30°C varm oppløsning av 20 g kobber(I)-klorid og 34 g kaliumcyanid i 320 ml vann, og denne diazoteringsoppløsning tilsettes i en porsjon, hvorved sterk skumning inntreffer. Reaksjonsblandingen omrøres i nok 30 minutter ved 30°C, og derpå fraskilles kobbersaltet ved surgjøring med fortynnet saltsyre til pH 4. Filtratet bringes til pH 1 ved tilsetning av konsentrert saltsyre, og reaksjonsblandingen ekstraheres med eddikester. Eddikesteroppløsningen vaskes med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet etter behandling med aktivkull under tilbakeløp. Residuet suspenderes i 100 ml vann og bringes så vidtgående i oppløsning ved tilsetning av fortynnet natronlut. Etter behandling av den vandige oppløsning med aktivkull surgjøres filtratet med overskudd av konsentrert saltsyre, og etter flere timers omrøring i isbad avsuges bunnfallet, vaskes med vann og tørres ved 50°C. Man får 17 g (72% av det teoretiske) 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre-monomethylamid som et hvitt pulver med spaltningspunkt over 300°C.

Eksempel 5

25,8 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-bis-(2-hydroxyethyl)-amid oppløses under oppvarming i 100 ml dimethylacetamid. Oppløsningen avkjøles i isbad og tilsettes forsiktig omtrent det samme volum vann, slik at forbindelsen forblir i oppløsning. Ved tilsetning av litt konsentrert svovelsyre bringes oppløsningen på pH 2, og under stadig isavkjøling tildryppes i løpet av 30 minutter en oppløsning av 4 g natriumnitrit i 12 ml vann. Etter gjeninnstilling av pH på en verdi på 2 med konsentrert svovelsyre omrøres blandingen i 3 timer i isbad. I mellomtiden fremstilles en 30°C varm oppløsning av 20 g kobber(I)-klorid og 35 g kaliumcyanid i 150 ml vann og tilsettes den med fortynnet natronlut nøytraliserende diazoniumsaltoppløsning i en porsjon. Der omrøres i ytterligere 15 minutter ved 30°C inntil gassutviklingen er avsluttet,

man avkjøler så til -10°C og ekstraherer reaksjonsblandingen porsjonsvis med 500 ml eddikester. De forenede eddikesterekstrakter vaskes tilbake flere ganger med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til ca. 50 ml. Forbindelsen felles ved gradvis tilsetning av diisopropylether og avsuges etter flere timers omrøring i isbad. Etter vasking med diisopropylether og tørring ved 50°C får man 18 g (68% av det teoretiske) 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre-bis-(2-hydroxyethyl)-amid med et spaltningspunkt over 300°C .

Eksempel 6

5,7 g β -2,4,6-trijod-3-amino-fenyl- α -ethyl-propionsyre oppløses i 20 ml konsentrert svovelsyre under omrøring ved værelsetemperatur. Derpå tilsettes porsjonsvis 2 g finpulverisert natriumnitrit til den til 0°C avkjølte oppløsning, og reaksjonsblandingen holdes ved 5°C i 2 timer under omrøring. Derpå tildryppes under stadig omrøring i isbad 100 ml vann, og reaksjonsblandingen bringes under dråpevis tilsetning av konsentrert ammoniakk til pH 7, idet den innvendige temperatur ikke skal overstige 5°C . I mellomtiden fremstilles en 30°C varm oppløsning av 5 g kobber(I)-klorid og 8,5 g kaliumcyanid i 100 ml vann og tilsettes så til diazoteringsoppløsningen. Der oppvarmes i ytterligere 15 minutter ved 30°C inntil gassutviklingen er avsluttet, og oppløsningen dekanteres fra det utfelte reaksjonsprodukt. Dette taes opp i 50 ml fortynnet natronlut, og oppløsningen behandles med aktivkull. Det klare filtrat avfarves ved flere gangers omrøring med aktivkull og bringes så med konsentrert saltsyre til en pH på 3,5. Der omrøres i flere timer, bunnfallet avsuges og tørres ved 50°C . Man får 3,9 g (68% av det teoretiske) β -2,4,6-trijod-3-cyano-fenyl- α -ethyl-propionsyre som et hvitt pulver med smp. på $218-220^{\circ}\text{C}$ (methanol).

Eksempel 7

30 g 2,4,6-trijod-5-amino-3-acetylaminobenzoesyre suspenderes i 450 ml vann og bringes ved tilsetning av konsentrert natronlut til en klar oppløsning. Man avkjøler i isbad til 5°C og bringer ved dråpevis tilsetning av halvkonsentrert svovelsyre til pH 2,5. Til den dannede fine suspensjon tildryppes under isavkjøling en oppløsning av 8 g natriumnitrit i 24 ml vann, og pH innstilles

150680

10

på ny på 2,5 med halvkonsentrert svovelsyre. Etter 2 timers omrøring i isbad bringes reaksjonsblandingen ved tildrypning av fortynnet natriumlut under stadig kjøling på pH 5. Derpå helles reaksjonsblandingen i en 30°C varm oppløsning av 20 g kobber(I)-klorid og 33,4 g kaliumcyanid i 80 ml vann, og blandingen holdes i ytterligere 2 timer ved denne temperatur. Derpå bringes reaksjonsoppløsningen ved tilsetning av konsentrert saltsyre på pH 2, det utskilte bunnfall avsuges og vaskes med vann. Det ved 50°C tørrede råprodukt som fremdeles inneholder kobbersalter, behandles så med 2 x 300 ml methanol, de uløselige stoffer fraskilles, og den methanoliske oppløsning inndampes sterkt. Etter tilsetning av 100 ml vann bringes reaksjonsblandingen ved tilsetning av fortynnet natronlut til pH 11, avfarves ved flere gangers behandling av oppløsningen med aktivkull, og den ønskede forbindelse utfelles ved tilsetning av overskudd av konsentrert saltsyre, vaskes med vann og tørres ved 50°C. Man får 22,6 g (75% av det teoretiske) 2,4,6-trijod-5-cyano-3-acetyl-aminobenzoesyre med smp. 275-278°C (spaltning).

Eksempel 8

28 g 3-amino-5-acetylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesyre suspenderes i 450 ml vann, og suspensjonen blir mellom 0° og +5°C under avkjøling dråpevis tilsatt en oppløsning av 4,5 g natriumnitrit i 24 ml vann. Etter innstilling av pH på 2,5 ved tilsetning av fortynnet svovelsyre omrøres reaksjonsblandingen i 2 timer i isbad. Derpå tildryppes under avkjøling 30 ml 30%-ig natronlut i løpet av 1 time. I mellomtiden tilsetter man en varm oppløsning av 45 g kobber(II)-sulfat-pentahydrat og 11,7 g koksalt i 160 ml vann en oppløsning av 9,6 g natriumbisulfit og 6,3 g natriumhydroxyd i 80 ml vann, og etter avkjøling avsuges det friskt felte kobber(I)-klorid. Dette vaskes med vann, suspenderes i 80 ml vann og bringes i oppløsning ved tilsetning av 30 g kaliumcyanid. Til dette tilsettes diazoteringsvæsken, og der omrøres ved +30°C inntil gassutviklingen er avsluttet. Etter tilsetning av 5 g urea felles kobbersaltene ved tilsetning av iseddik, de frasuges, og der tilsettes konsentrert saltsyre dråpevis inntil en pH på 1,8. Etter flere timers omrøring i isbad avsuges råproduktet, vaskes med vann og tørres. Etter omkrystallisering fra 90%-ig vandig ethanol får man 20 g (70% av det teoretiske)

3-cyano-5-acetylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesyre som et hvitt pulver med smp. 271°C (spaltning).

Eksempel 9

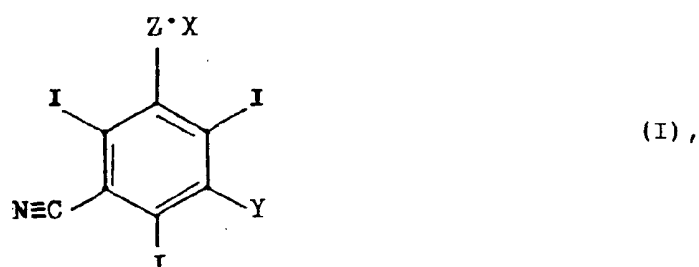
48,2 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-mono-N-(2-hydroxyethyl)-amid suspenderes i 450 ml vann. Der avkjøles til 0°C , og under stadig avkjøling i isbad tildryppes en oppløsning av 7 g natriumnitrit i 24 ml vann. Ved tilsetning av halvkonsentrert svovelsyre ved $0^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ innstilles pH på 2,5, og der omrøres ved denne temperatur i 2 timer. Derpå blir reaksjonsblandingen under tildrypning av konsentrert natronlut under isbadavkjøling nøytralisert og helles i en oppløsning av 35,8 g kobber(I)-cyanid og 66,8 g kaliumcyanid i 320 ml vann under kraftig omrøring. Etter avslutningen av nitrogenutviklingen omrøres i enda en time ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen bringes på en pH på 3,5 ved tildrypning av konsentrert saltsyre. De utfelte kobbersalter avsuges, og filtratet bringes ved ytterligere syretilsetning på en pH på 0,2. Etter flere timers omrøring i isbad avsuges bunnfallet, vaskes med vann og tørres ved 60°C . Man får 43,8 g (94,8% av det teoretiske) 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre-mono-N-(2-hydroxyethyl)-amid med et spaltningspunkt over 300°C .

Eksempel 10

Av 44,6 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-monoamid fåes analogt med eksempel 9 37,4 g (82% av det teoretiske) 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre-monoamid med spaltningspunkt over 300°C .

P a t e n t k r a v

1. 2,4,6-trijod-benzonitril-derivat for anvendelse som røntgenkontrastmiddel, karakteriseret ved at det har den generelle formel:



hvor Z er en direkte binding eller en lavere alkylengruppe, X er $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$ (hvor R_1 er hydrogen, lavere alkyl eller hydroxy-lavere alkyl, og R_2 er lavere alkanoyl) eller carboxy, og Y er hydrogen eller carboxy, og estere, syreamider og salter derav.

2. Derivat ifølge krav 1, karakteriseret ved at det er 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre.
3. Derivat ifølge krav 1, karakteriseret ved at det er 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre-monomethylamid.
4. Derivat ifølge krav 1, karakteriseret ved at det er 5-cyano-2,4,6-trijod-isofthalsyre-bis-(2-hydroxyethyl)-amid.
5. Derivat ifølge krav 1, karakteriseret ved at det er 5-cyano-2,4,6-trijod-benzoesyre.
6. Derivat ifølge krav 1, karakteriseret ved at det er β -2,4,6,-trijod-3-cyanofenyl- α -ethyl-propionsyre.

7. Derivat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er 5-cyano-3-acetyl-
amino-2,4,6-trijod-benzoesyre.

8. Derivat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er 3-cyano-5-acetyl-
aminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesyre.

9. Derivat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er 5-cyano-2,4,6-
trijod-isofthalsyre-mono-N-(2-hydroxyethyl)-amid.

10. Derivat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er 5-cyano-2,4,6-
trijod-isofthalsyremonoamid.