

K. Kovačević<sup>a\*</sup> i M. Bukvić<sup>b</sup><sup>a</sup>J. Slavonskog 4, 10 000 Zagreb<sup>b</sup>Fidelta d o.o., 10 000 Zagreb

## Stručni i znanstveni rad dr. sc. Nedjeljka Kujundžića

Dr. sc. Nedjeljko Kujundžić bio je izrazito uspješan organski kemičar, koji je svoju cijelu profesionalnu karijeru proveo u PLIVI i sljednicima Plive (Glaxo SmithKline Research Center, Galapagos). Diplomirao je na tadašnjem Tehnološkom fakultetu (sada FKIT-u) 1965.,<sup>1</sup> magistrirao na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1974.,<sup>2</sup> a doktorirao također na Tehnološkom fakultetu, 1981.<sup>3</sup> Njegov stručni i znanstveni rad može se grubo razvrstati u dvije velike grupe: rad u području heterocikličkih spojeva, uključivo vitamina B<sub>6</sub> i u području novih makrolidnih spojeva.

Između rada na ovim različitim područjima, N. Kujundžić je nekoliko godina bio (krajem 80-ih) rukovodilac i vodeći tehnolog u pogonu proizvodnje sulfonamida. U tom je razdoblju vodio i usavršavao tehnološke procese mnogobrojnih sulfonamida koji su bili među glavnim izvoznim proizvodima PLIVE. Treba istaknuti da su to bile višetonske proizvodnje, a da su proizvodi bili vrhunske kvalitete i imali odobrenje FDA, Američke agencije za hranu i lijekove za izvoz u Sjedinjene Američke Države.

To proizvodno iskustvo bilo je dragocjeno za daljnji istraživački rad dr. Kujundžića, koji se po povratku u Istraživački institut bavio sintezom novih makrolidnih spojeva s različitim biološkim djelovanjem.

U ovom se preglednom radu opisuju najvažniji Kujundžićevi radovi i patenti u svakom od tih područja. Kao ilustracija navedene su karakteristične reakcije iz znanstvenih i stručnih radova te patenata dr. Kujundžića kao i bogat popis referencija.

### Ključne riječi

Heterocikli, sulfonamidi, vitamin B<sub>6</sub>, makrolidni spojevi, PLIVA

### Istraživanja u području heterocikličkih spojeva

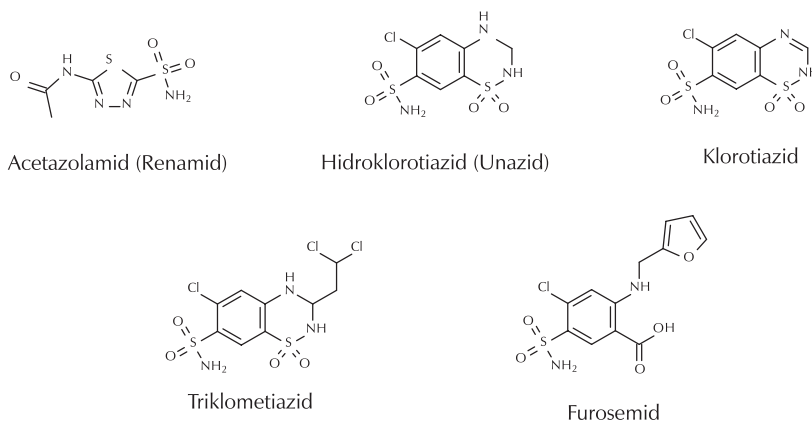
Nedjeljko Kujundžić diplomirao je na Tehnološkom fakultetu 1965. s temom iz organske sinteze.<sup>1</sup> Trebao je prirediti anhidrid 1-karboksicikloheksan-1-octene kiseline polazeći od cikloheksanona i etil-cijanoacetata te ga zatim kondenzirati sa sulfogvanidinom. Mentor u PLIVI, gdje je rad izradio, bio mu je dr. Berislav Glunčić, a na Tehnološkom fakultetu prof. Viktor Hahn.

Odmah po diplomiranju zaposlio se u PLIVI i započeo rad na razvoju postupaka za sintezu pojedinih sulfonamida. Dio proizvoda iz tog razdoblja prikazan je na slici 1. Svoj rad i cijelo područje

sulfonamida u PLIVI Kujundžić je s kolegama opisao u preglednim člancima iz 1986.<sup>4</sup> i 1990. godine.<sup>5</sup>

Ubrzo potom istraživanja su proširena na područje sinergista sulfonamida, trimetoprima, diaveridina i ormetoprima. Shematski je to prikazano na slici 2, a širi prikaz dan je u publikaciji<sup>6</sup> iz 1986. godine.

Njegova magistarska radnja iz 1974. bila je također iz područja heterocikla (*Priprava novih derivata 5-(3,4,5-trimetoksibenzil)-barbiturme kiseline s potencijalnim biološkim djelovanjem*),<sup>3</sup> izrađena u PLIVI, a obranjena na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu. Području heterocikla pripada i tema disertacije iz 1981.: *Studije*



Slika 1 – Prikaz najznačajnijih sulfonamida koje je PLIVA proizvodila krajem 20. stoljeća

\* Autor za dopisivanje: dr. sc. Krunoslav Kovačević  
e-pošta: krunoslav.kovacevic.lap@gmail.com

<sup>1</sup> N. Kujundžić, Proučiti mogućnost kondenzacije 1-karboksicikloheksan-1-octene kiseline sa sulfogvanidinom (*p*-aminobenzen-sulfonilgvanidinom), Diplomski rad, Tehnološki fakultet u Zagrebu, 1965.

<sup>2</sup> N. Kujundžić, Priprava novih derivata 5-(3,4,5-trimetoksibenzil)-barbiturme kiseline s potencijalnim biološkim djelovanjem, magistarski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 1974.

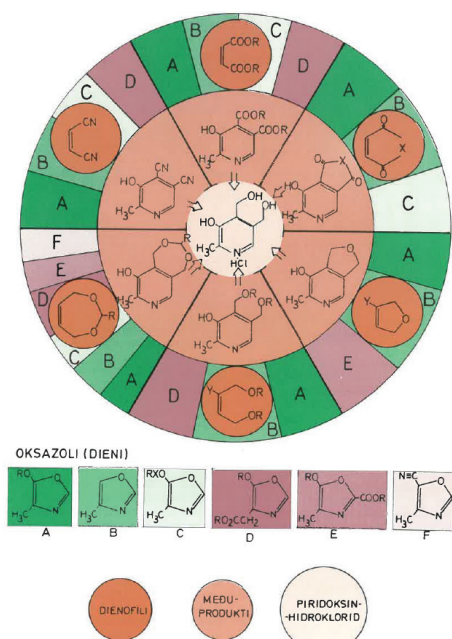
<sup>3</sup> N. Kujundžić, Studije iz reda 5-amino-oksazola, disertacija, Tehnološki fakultet, Zagreb, 1981.

<sup>4</sup> B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Istraživanje i razvoj proizvodnje sulfonamida i njihovih sinergista u PLIVI, *Praxis Vet.* **34** (1986) 184.

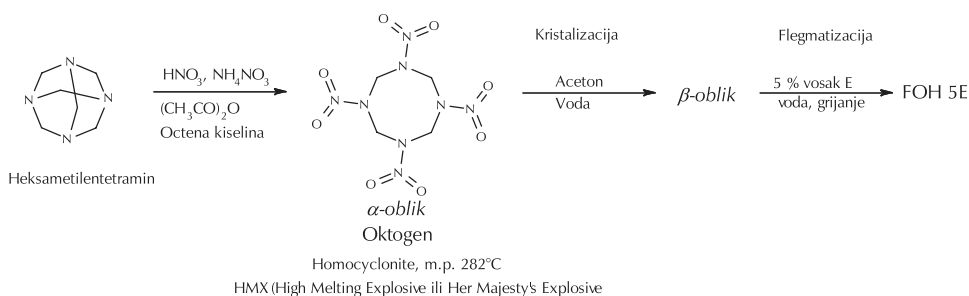
<sup>5</sup> B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Research and production of sulfonamides and synergists in PLIVA with special reference to Trimetoprim, *Saopćenja – PLIVA* **35/36** (1990) 113–139.

<sup>6</sup> B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Synthesis of biologically active 2,4-diamino-5-benzylpyrimidine derivatives, *Rad Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti, Razred za matematičke, fizičke i tehničke znanosti, Kemijske znanosti* **5** (1986) 33–40.

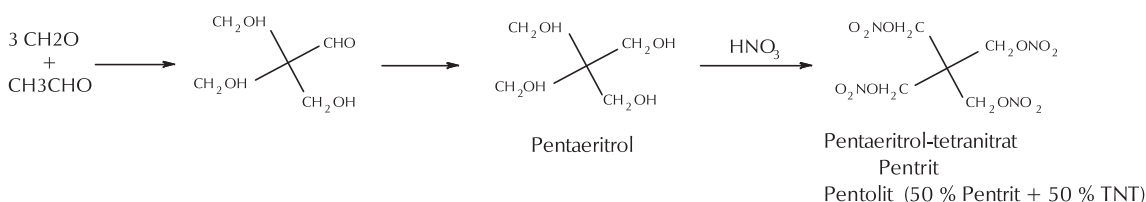




Slika 4 – Sinteza piridoksin hidroklorida (vitamin B<sub>6</sub>) Diels-Alderovom reakcijom odabranih dienofila s pojedinim oksazolima<sup>7</sup>



Slika 5 – Postupak pripreme oktogena



Slika 6 – Postupak pripreme Pentrita<sup>15</sup>

Heterocikličkim spojevima pripadaju i novi bioaktivni spojevi iz područja pirimidina, tetrahidropirimidina, heksahidropirimidina i hidantoina,<sup>8</sup> koje je Kujundžić sintetizirao sa suradnicima. U tom su vremenu odobreni i prvi patentni postupci<sup>9</sup> za sintezu novih biološko aktivnih spojeva.

S grupom autora s Instituta Ruđer Bošković objavio je 2002. rad o novim strukturama derivata ciprofloksacina.<sup>10</sup> Nadalje, objavio je i novu reakciju pripreve s-triazina.<sup>11</sup>

Dio općih tema, u kojima se vidi veliko Kujundžićevo istraživačko i praktično iskustvo, obrađen je u publikacijama o srodnim tvarima ketoprofena,<sup>12</sup> o opasnim tvarima u hrvatskom zakonodavstvu<sup>13</sup> te o polimorfiji lijekova.<sup>14</sup>

Kad je 1991. godine započela agresija na Hrvatsku, dr. Kujundžić se, zajedno s grupom drugih Plivinih stručnjaka, uključio u razvoj i proizvodnju eksploziva, koji su tada bili itekako potrebni Hrvatskoj. Zahvaljujući velikom iskustvu u organskoj sintezi, u kratkom je roku razrađen najprije laboratorijski, a zatim tehnološki postupak i proizvodnja najjačeg brizantnog eksploziva, oktogena (1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-azaciklooktan).<sup>15</sup>

Ubrzo nakon toga ista je grupa stručnjaka razradila i industrijski postupak izrade pentrita i drugih eksploziva.<sup>15</sup>

Za svoje djelovanje na ovom projektu dr. Nedjeljko Kujundžić je, kao i ostali članovi projekta, dobio 1996. odlikovanje Pred-

<sup>8</sup> N. Kujundžić, K. Kovačević, M. Jakovina, B. Glunčić, Synthesis and antibacterial effect of derivatives of 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine, tetrahydropyrimidine, -hexahydropyrimidine and hydantoin, *Croatica Chem. Acta* **61** (1988) 121–135.

<sup>9</sup> B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Verfahren zur Herstellung von 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin, Patent CH592635, Hrvatski patentni glasnik (1977).

B. Glunčić, N. Kujundžić, K. Kovačević, Postupak za pripremu 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoksibenzil)-6-klorpirimidina, Patent YU39034, Hrvatski patentni glasnik (1982).

<sup>10</sup> Z. Banić Tomišić, N. Kujundžić, M. Bukvić Krajačić, A. Višnjavec, B. Kojić-Prodić, Molecular structures of new ciprofloxacin derivatives, *J. Mol. Struc.* **611** (2002) 73–81.

<sup>11</sup> I. Ozimec Landek, M. Devčić, N. Kujundžić, Sinteza 2,4-diami-

no-6-(alfa-hidroksibenzil)-1,3,5-triazina: nova reakcija pripreme s-triazina, XIX. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Opatija, Hrvatska, 2005.

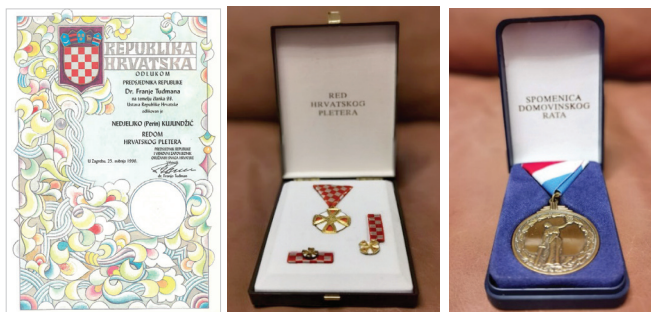
<sup>12</sup> M. Dumić, N. Kujundžić, M. Orešić, D. Matak Vinković, M. Vinković, A. Danilovski, P. Tudja, D. Žiher, Srodne supstancije ketoprofena: Priprava i karakterizacija, Drugi hrvatski kongres farmacije, Cavtat, 2001.

<sup>13</sup> M. Orešić, L. Dvoraček, N. Kujundžić, M. Dumić, Opasne tvari u hrvatskom zakonodavstvu, Zbornik radova simpozija 9. Ružičkine dani/Vukovar, HDKI, 1998., str. 166.

<sup>14</sup> D. Filić, A. Danilovski, B. Klepić, M. Orešić, M. Tudja, D. Bulić, Z. Šalek, N. Kujundžić, V. Gabelica, M. Dumić, Polimorfija lijekova, Zbornik radova simpozija 9. Ružičkine dani/Vukovar, HDKI, 1998. str. 168.

<sup>15</sup> S. Mutak, Nitro spojevi kao otapala, lijekovi, međuproducti i eksplozivi, *Kem. Ind.* **56** (3) (2007) 151–162.

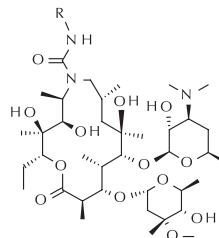
sjednika Republike Hrvatske dr. Franje Tuđmana redom “Orden hrvatskog pletera”, kao i Spomenicu Domovinskog rata.



Slika 7 – Odlikovanje Red hrvatskog pletera i Spomenica Domovinskog rata iz 1996.

nove konkurentne spojeve s antibakterijskim, antimalarijskim ili anti-inflamatornim djelovanjem.

U nastojanje pripreme cikličkih karbamata i urea uključio se i N. Kujundžić.<sup>16</sup> S grupom istraživača iz PLIVE sintetizirao je karbamoil i tiokarbamoil derivate 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A s antibakterijskim djelovanjem<sup>17</sup> te sudjelovao u njihovoj konformacijskoj analizi u čvrstom stanju.<sup>18</sup>

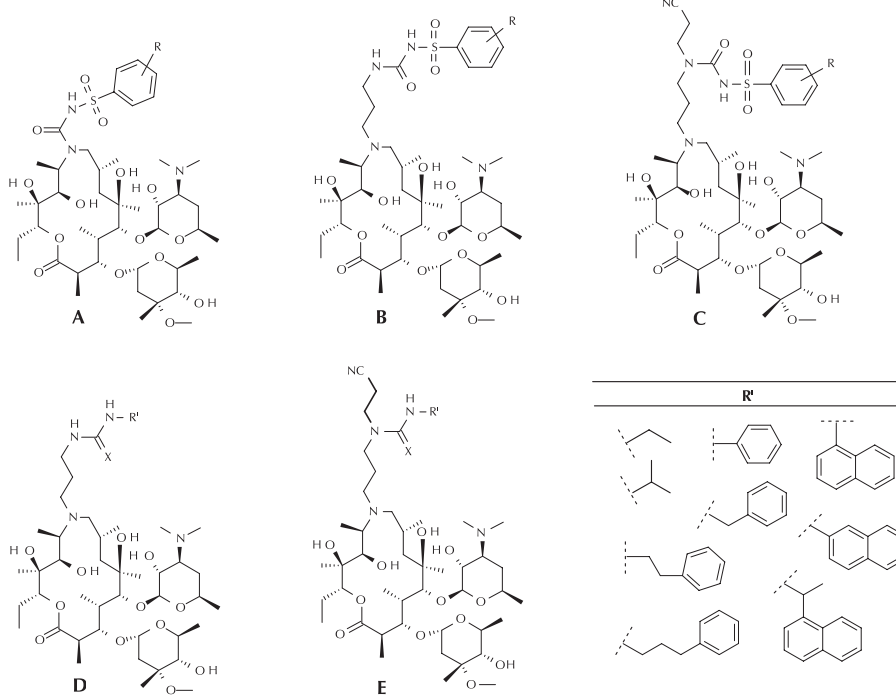


Slika 8 – Supstituirani 9a-N-(N'-karbamoil- i N'-tiokarbamoil)-azalidni derivati

### Istraživanja u području makrolidnih spojeva

Dr. Kujundžić se po povratku iz proizvodnog pogona sulfonamida (Sinteza II) u Plivin Istraživački institut uključio u istraživanje makrolidnih antibiotika. To je bilo u vremenu nakon što je PLIVA uspješno realizirala azitromicin (Sumamed) te pokušavala naći

Antibakterijska aktivnost supstituiranih N-karbamoil- i N-tiokarbamoil-derivata azalidnih spojeva bila je poticaj za pripremu nekoliko novih serija supstituiranih karbamoil- (**D**, **E**, X=O), tiokarbamoil-<sup>19,20</sup> (**D**, **E**, X=S) i sulfonilkarbamoil-derivata<sup>21,22</sup> (**A**, **B**,



Slika 9 – Azalidne uree, tiouree i sulfoniluree

<sup>16</sup> Z. Marušić Ištuk, S. Mutak, N. Kujundžić, G. Kragol, Novel 9a-carbamoyl- and 9a-thiocarbamoyl-3-decladinosyl-6-hydroxy and 6-methoxy derivatives of 15-membered macrolides, Bioorg. Med. Chem. Lett. **q15** (13) (2007) 4498–4510.

<sup>17</sup> N. Kujundžić, G. Kobrehel, Z. Banic, Z. Kelnerić, B. Kojic-Prodic, Azalides: Synthesis and antibacterial activity of novel 9a-N-(N'-substituted carbamoyl and thiocarbamoyl) derivatives of 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A, Eur. J. Med. Chem. **30** (1995) 455–462.

<sup>18</sup> G. M. Sheldrick, B. Kojic-Prodic, Z. Banic, G. Kobrehel, N. Kujundžić, Structure of 9-deoxo-9a-N-(N'-(4'-pyridyl)-carbamoyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A and conformational analysis of analogous 9a-aza 15-membered azalides in solid state, Acta Cryst. **B51** (1995) 358–366.

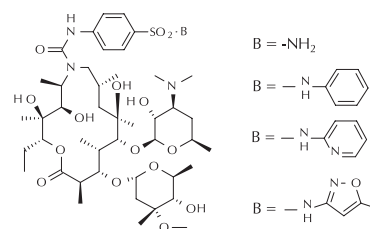
<sup>19</sup> N. Kujundžić, M. Bukvić Krajačić, K. Brajša, Novel semisynthetic macrolide antibiotics of the azalide series, EP1585753B1 (31. 5. 2006.).

<sup>20</sup> M. Bukvić Krajačić, P. Novak, M. Dumić, M. Cindrić, H. Čipčić Paljetak, N. Kujundžić, Novel Ureas and Thioureas of 15-membered Azalides with antibacterial activity against key respiratory pathogens, Eur. J. Med. Chem. **44** (2009) 3459–3470.

C), iz reda azalida polazeći od 9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritromicina A i 5-O-desozaminil-9-deokso-9-dihidro-9a-aza-9a-homoeritronolida A. U okviru tih radova sustavno su mijenjani supstituenti na 9a-N-položaju azalidnog prstena s ciljem pronalazjenja zakonitosti vezanih uz odnos kemijske strukture i biološke aktivnosti. Nekoliko predstavnika azalidnih sulfonilurea te azalidnih urea i tiourea s naftilnim supstituentom pokazalo je bolju antibakterijsku aktivnost u usporedbi s azitromicinom na inducibilno MLS<sub>B</sub> i efluks rezistentni soj *S. pyogenes*. Azalidne uree i tiouree pokazale su jednaku aktivnost kao i azitromicin na većinu osjetljivih gram pozitivnih (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) i gram negativnih sojeva (*M. catarrhalis*, *H. influenza*).

Sulfonamidna skupina R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>-NHR<sub>2</sub>, kao čest farmakofor u različitim biološki aktivnim molekulama, bila je osnova za nastavak istraživanja dr. Kujundžića i suradnika s ciljem pripreme spojeva koji objedinjavaju dobra antibakterijska svojstva azalida i poznatih antibiotika iz klase sulfonamida, pa su tako sintetizirani azalidni konjugati sulfanilamida, sulfabenza, sulfapiridina i sulfametoksazola. Konjugati azalida i sulfonamida pokazali su nekoliko puta bolju aktivnost na inducibilno MLS<sub>B</sub> rezistentni soj *S. pyogenes* od azitromicina.<sup>23,24</sup>

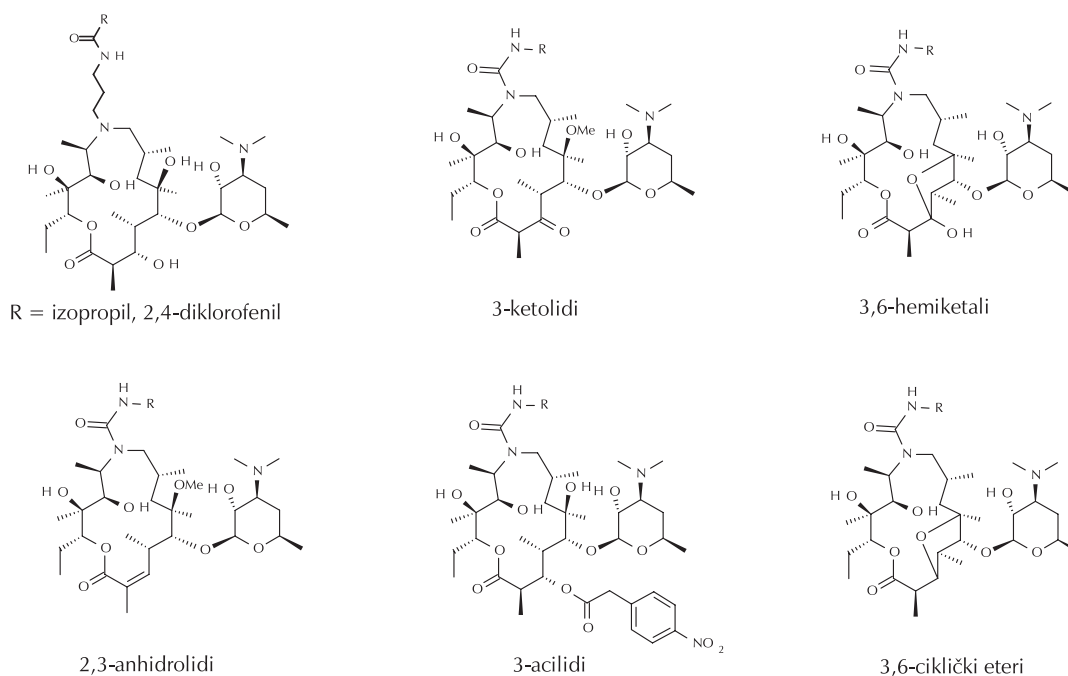
Stalni zahtjevi za molekulama s boljim biološkim profilom od postojećih te ubrzan razvoj bakterijske rezistencije pokrenuli su istraživanja u PLIVI u smjeru uklanjanja te modifikacije neutralnog šećera L-kladinoze. Iako se dugo smatralo da je šećer



Slika 10 – Konjugati azalida i sulfonamida

L-kladinoza na položaju C-3 nužan za antibakterijsku aktivnost makrolida, dr. Kujundžić je s grupom suradnika pripremio nekoliko novih klasa makrolida koji su na položaju C-3 imali različite kemijske funkcionalnosti.<sup>25,26</sup> Poznato je da 3-ketolidi, 3-acilidi i 3-anhidrolidi ne induciraju MLS<sub>B</sub> rezistenciju te su aktivni na gram-pozitivne bakterije kao što su *S. aureus* i *S. pneumoniae* te gram-pozitivne bakterije s efluks mehanizmom rezistencije. Ta činjenica potaknula je sintezu spojeva koji su ujedinili dvije kemijske funkcionalnosti, 3-OH modificiranu grupu i 9a-N-karbamoilnu/tiokarbamoilnu grupu.

Nekoliko derivata ovog tipa pokazali su aktivnost prema efluks rezistentnom soju *S. pneumoniae*,<sup>27</sup> dok ostali nisu pokazali značajnu aktivnost.



Slika 11 – 9a-N-(N'-karbamoil)- 3-ketolidi, 3,6-hemiketali, 2,3-anhidrolidi, 3-acilidi i 3,6-ciklički eteri

<sup>21</sup> M. Bukvić Krajačić, N. Kujundžić, M. Dumić, M. Cindrić, K. Brajša, B. Metelko, P. Novak, Synthesis, Characterization and *In Vitro* Antimicrobial Activity of Novel Sulfonilureas of 15-Membered Azalides, *J. Antibiot.* **58** (2005) 380–389.

<sup>22</sup> N. Kujundžić, M. Bukvić Krajačić, M. Dumić, A. Hasenöhr, 9a-N-[N'-(phenylsulfonyl)carbamoyl] derivatives of 9-deoxo-9-dihydro-9a-aza-9a-homoerythromycin A and 5-O-desosaminyl-9-deoxo-9-dihydro-9a-aza-9a-homoerythronolide A, US2004077558 B2 (22. 4. 2004.).

<sup>23</sup> M. Bukvić Krajačić, P. Novak, M. Cindrić, K. Brajša, M. Dumić, N. Kujundžić, Azithromycin-sulfonamide conjugates as inhibitors of resistant *Streptococcus pyogenes* strains, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 138–145.

<sup>24</sup> N. Kujundžić, M. Bukvić Krajačić, K. Brajša, Substituted 9a-N-{N'-[4-(sulfonyl)-phenyl]carbamoyl} derivatives of 9-deoxo-9-di-

hydro-9a-aza-9a-homoerythromycin A and 5-O-desosaminyl-9-deoxo-9-dihydro-9a-aza-9a-homoerythronolide A, EP1575969B1 (12. 7. 2006.).

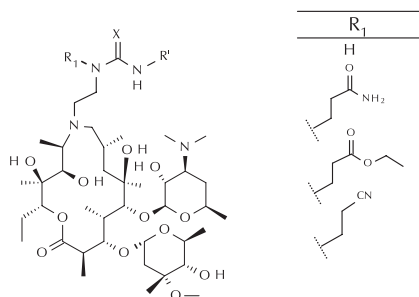
<sup>25</sup> Z. Marušić Ištuk, S. Mutak, N. Kujundžić, G. Kragol, Novel 9a-carbamoyl- and 9a-thiocarbamoil-3-decladinosyl-6-hydroxy and 6-methoxy derivatives of 15-membered macrolides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **q15** (13) (2007) 4498–4510.

<sup>26</sup> Z. Marusic-Istuk, N. Kujundzic, G. Kobrehel, S. Mutak, N. Marsic, (PLI-VA) Halo derivatives of 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A, WO 00/66603, Nov. 9 (2000).

<sup>27</sup> M. Bukvić Krajačić, M. Dumić, P. Novak, M. Cindrić, S. Koštrun, A. Fajdetić, S. Alihodžić, K. Brajša, N. Kujundžić, Discovery of Novel Ureas and Thioureas of 3-Decladinosyl-3-hydroxy 15-Membered Azalides Active Against Efflux Resistant *Streptococcus Pneumoniae*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21** (2011) 853–856.



Također, dr. Kujundžić je bio član istraživačke grupe koja je sintetizirala i među prvima ispitala antimalarijsko djelovanje novih azalida.<sup>28,29</sup> Sintetizirane su uree i tiouree različitih struktura, koje su pokazale snažno antimalarijsko djelovanje na *Plasmodium falciparum in vitro* i *in vivo* na *Plasmodium berghei* mišijem modelu.<sup>30</sup> Nekoliko predstavnika te klase spojeva pokazalo je i 88 puta jaču aktivnost *in vitro* na *P. falciparum*, dok je njihova aktivnost *in vivo* ipak bili nešto slabija od azitromicina. Ta grupa spojeva otvorila je u PLIVI novo područje makrolidnih spojeva sa snažnim antimalarijskim djelovanjem.<sup>31</sup>



Slika 12 – Azalidne uree i tiouree s antimalarijskim djelovanjem

Dr. Kujundžić je sa suradnicima sintetizirao i azalidne spojeve s anti-inflamatornim djelovanjem.<sup>32</sup>

Bio je mentor i voditelj nekoliko diplomskih radova,<sup>33–35</sup> jednog magistarskog,<sup>36</sup> te doktorske disertacije.<sup>37</sup> Dio rezultata iz tih radova objavljen je u znanstvenim radovima<sup>38,39</sup> i patentima.<sup>40–42</sup>

#### ZAHVALA

Autori zahvaljuju dr. sc. Zrinki Banić Tomišić i mr. sc. Gordani Turkalj na pribavljanju patenata u kojima je jedan od izumitelja bio dr. Nedjeljko Kujundžić.

#### SUMMARY

##### Professional and Scientific Work of Nedjeljko Kujundžić, PhD

Krunoslav Kovačević<sup>a\*</sup> and Mirjana Bukvić<sup>b</sup>

Nedjeljko Kujundžić, PhD, was an exceptionally successful organic chemist, who spent his entire career in PLIVA and its – successors (Glaxo SmithKline Research Centre, Galapagos). He graduated from the Faculty of Technology in 1965 (today: Faculty of Chemical Engineering and Technology), received his M.Sc. at the Pharmaceutical – Biochemical Faculty in 1974, and defended his dissertation in 1981 at the Faculty of Technology, Zagreb University. His professional and scientific work could be roughly divided into two large fields: synthesis of heterocyclic compounds, including Vitamin B<sub>6</sub>, and the field of new macrolide compounds.

In-between working in those two areas, dr. Kujundžić had worked for a few years (at the end of 1980s) as the main technology expert and manager of sulphonamide production. In that period, he was leading and working on the enhancement of the technological processes for numerous sulphonamides, which were the main export product of PLIVA. Those were multitonne quantities, and top-quality products, which were approved by the FDA for import to the USA.

Dr. Kujundžić's experience in industrial production was crucial for the future of his work in the PLIVA Research Institute, dealing with syntheses of new macrolide compounds with various biological activity.

This paper describes major publications and patents of dr. Kujundžić in the named two areas. Characteristic chemical reactions from scientific papers and patents are included, as well as a large number of references.

#### Keywords

Heterocyclic compounds, sulphonamides, Vitamin B<sub>6</sub>, macrolide compounds, PLIVA

<sup>a</sup> Slavenskog 4, 10 000 Zagreb, Croatia

<sup>b</sup> Fidelta d. o. o., 10 000 Zagreb, Croatia

<sup>28</sup> S. Alihodžić, A. Fajdetic, A. Hutinec, Z. Ivezic, N. Kujundžić, R. Rupčić, Synthesis of macrolide 9a-homo-erythromycin A azalide derivatives as antimalarial agents, WO2007125414 A2 (2007-11-08).

<sup>29</sup> M. Bukvić Krajačić, N. Kujundžić, Z. Ivezic, S. Alihodžić, A. Hutinec, A. Fajdetic, 9a-Carbamoyl-γ-aminopropyl and 9a-thiocarbamoyl-γ-aminopropyl-azalides with antimalarial activity, EP1855696B1 (28. 4. 2010.).

<sup>30</sup> M. Bukvić Krajačić, M. Perić, K. S. Smith, Z. Ivezic Schönfeld, D. Žiher, A. Fajdetic, N. Kujundžić, W. Schönfeld, G. Landek, D. Jelić, A. Ager, W. K. Milhous, W. Ellis, R. Spaventi, C. Ohrt, Synthesis, Structure-Activity Relationship and Antimalarial Activity of Ureas and Thioureas of 15-membered Azalides, J. Med. Chem. 54 (2011) 3595–3605.

<sup>31</sup> M. Perić, A. Fajdetic, R. Rupčić, S. Alihodžić, D. Žiher, M. Bukvić Krajačić, K. S. Smith, Z. Ivezic-Schönfeld, J. Padovan, G. Landek, D. Jelić, A. Hutinec, M. Mesić, A. Ager, W. Y. Ellis, W. K. Milhous, C. Ohrt, R. Spaventi, Antimalarial activity of 9a-N substituted 15-membered azalides with improved *in vitro* and *in vivo* activity over azithromycin, J. Med. Chem. 55 (2012) 1389–1401.

<sup>32</sup> M. Bukvić Krajačić, A. Hutinec, G. Kragol, N. Kujundžić, Z. Marušić Ištuk, 2'-O-3'-N-bridged macrolides, PCT WO 2009/130189 A1 (29. 10. 2009.).

<sup>33</sup> I. Ozimec, M. Bukvić, M. Leljak, M. Martić, diplomski radovi.

<sup>34</sup> I. Ozimec, Sinteza 2,4-diamino-6-(alfa-hidroksi-3',4',5'-trimetoksibenzil)-1,3,5-triazina, 1999., diplomski rad, mentor Nedjeljko Kujundžić, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb.

<sup>35</sup> M. Bukvić, Sinteza 9-deokso-9a-N-[N'-(7-klor-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-okso-3-kinolinil)karbamoyl]-9a-aza-9a-homoerythromicina

A, 1999., diplomski rad, mentor Nedjeljko Kujundžić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb.

<sup>36</sup> D. Pavlović, Priprava i biološka aktivnost novih spojeva iz reda 14- i 15-eročlanih makrolida, 1997., magistarski rad, mentor Nedjeljko Kujundžić, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb.

<sup>37</sup> M. Bukvić Krajačić, Sinteza i biološka aktivnost novih ureido- i tioureido-derivata iz reda 15-članih azalida, 2006., doktorska disertacija, mentor Nedjeljko Kujundžić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb.

<sup>38</sup> Z. Banic Tomisic, N. Kujundžić, M. Bukvic Krajacic, A. Visnjevac, B. Kojic-Prodic, Molecular structures of new ciprofloxacin derivatives, J. Mol. Struct. 611 (1-3) (2002) 73–81.

<sup>39</sup> M. Martić, I. Tatic, S. Marković, N. Kujundžić, S. Kostrun, Synthesis, biological activity and molecular modeling studies of novel COX-1 inhibitors, Eur. J. Med. Chem. 39 (2) (2004) 141–151.

<sup>40</sup> N. Kujundžić, D. Pavlović, G. Korbrehel, G. Lazarevski, Z. Kelnerić, Preparation of 9(S)-erythromycinamine 9-N-ethenyl derivatives and bactericide compositions containing them, Japan, JP10182689 A (1998-07-07).

<sup>41</sup> N. Kujundžić, D. Pavlović, G. Korbrehel, G. Lazarevski, Z. Kelnerić, Preparation of 9-N-ethenyl derivatives of 9(S)-erythromycinamine as bactericides, EP838470 A1 (1998-04-29).

<sup>42</sup> N. Kujundžić, D. Pavlović, G. Korbrehel, G. Lazarevski, Z. Kelnerić, Preparation of β,β-disubstituted derivatives of 9-deoxo-9a-n-ethenyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A as bactericides, EP927722 A1 (1999-07-07).