

Importância Sintética e Biológica de Benzodiazepínicos: Uma Revisão Sistemática

Synthetic and Biological Importance of Benzodiazepines: A Systematic Review

Juliana G. de Moraes,^a Clara S. C. Siqueira,^a Yasmine B. Queiroz,^a Vanessa C. S. Amaral,^b Luciana M. Ramos^{a,*}

^a Universidade Estadual de Goiás, Laboratório de Química Medicinal e Síntese Orgânica, Campus Anápolis, CEP 75132-903, Anápolis-GO, Brasil.

^b Universidade Estadual de Goiás, Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais e Sintéticos, Campus Anápolis, CEP 75132-903, Anápolis-GO, Brasil.

*E-mail: luciana.ramos@ueg.br

Recebido em: 28 de Novembro de 2021

Aceito em: 6 de Julho de 2022

Publicado online: 18 de Julho de 2022

Benzodiazepines (BZD) are heterocyclic compounds which stand out for their sedative, hypnotic, anxiolytic, and anticonvulsant activity. In order to develop more attractive syntheses based on literature data, this systematic review has analyzed the scientific articles on the synthesis and biological evaluation of benzodiazepine derivatives, application of catalysts, green solvents and strategic substitutions into this nucleus. A bibliographic research was performed in the Web of Science and PubMed databases and resulted in 522 articles. Among these, 80 of these articles met the inclusion criteria and were selected to compose this review. The structures that show better biological activity and the synthesis strategies to obtain these derivatives were reported. New perspectives in the synthesis of benzodiazepines were possible with this review.

Keywords: Benzodiazepine; synthesis; biological activity; structure-activity.

1. Introdução

Os compostos orgânicos heterocíclicos representam uma importante fonte para obtenção de fármacos. Anéis heterociclos de sete membros constituem o núcleo chave de uma série de compostos bioativos, como os diazepínicos, que possuem dois átomos de nitrogênio em sua estrutura. Esse núcleo (Figura 1) pode se apresentar como 1,2-, 1,3- e 1,4-diazepínico, que são moléculas de grande importância química e biológica.¹

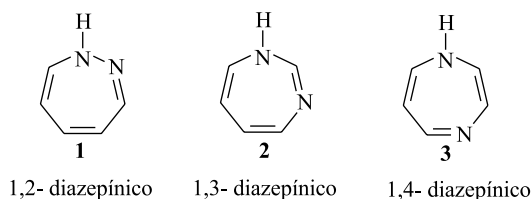


Figura 1. Disposição dos átomos de nitrogênio no anel para formação dos derivados diazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs) compreendem uma importante classe de diazepínicos e estruturalmente consistem em um anel de benzeno fundido a um diazepínico **4** (Figura 2). São fármacos psicotrópicos que possuem propriedades farmacológicas de interesse na área medicinal, sendo amplamente utilizados como hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes.²⁻⁴

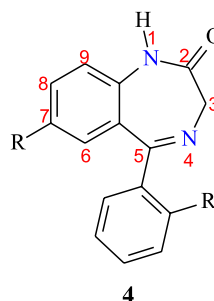


Figura 2. Estrutura química da molécula de 1,4-benzodiazepínico substituída

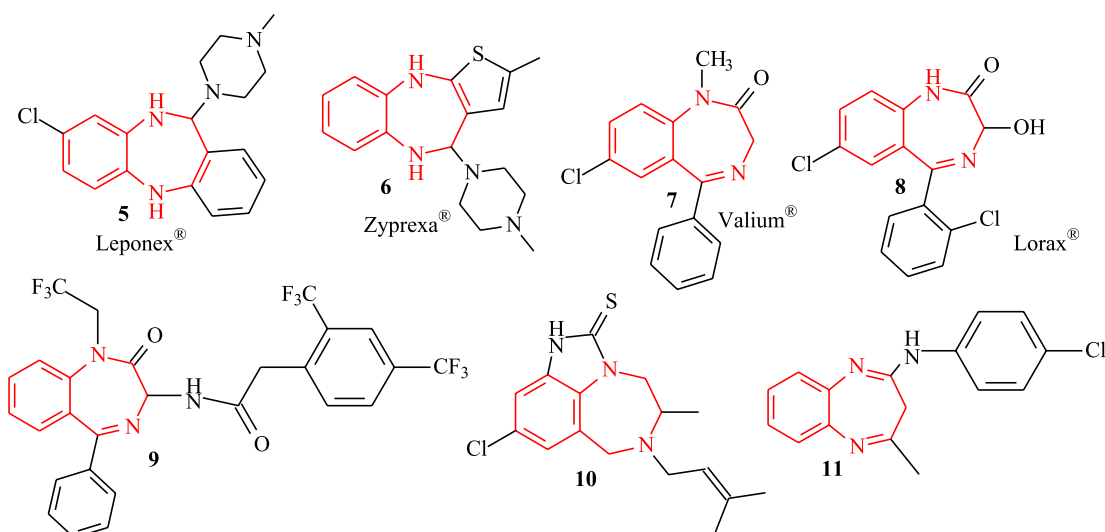


Figura 3. Compostos bioativos conhecidos contendo o núcleo de benzodiazepínicos^{3,4}

Os BZDs se ligam a sítios específicos presentes nos receptores GABA_A (ácido γ -aminobutírico) localizados no Sistema Nervoso Central (SNC) e atuam como moduladores alostéricos positivos, promovendo a abertura do canal de Cl⁻ na presença do neurotransmissor GABA.⁴

Os diazepínicos estão presentes na estrutura química de diversos fármacos, dentre os quais destacam-se a Clozapina (**5**) e Olanzapina (**6**) (1,5-benzodiazepínicos), que são utilizados no tratamento da esquizofrenia³, e o Diazepam (**7**) e Lorazepam (**8**) (1,4-benzodiazepínicos) indicados para tratar ansiedade patológica. Além dessas propriedades farmacológicas bem estabelecidas, foram identificadas outras aplicações terapêuticas dessa classe de substâncias, como antiarrítmicos (**9**), inibidores da transcriptase reversa do HIV-1 (**10**), antibacterianos e antifúngicos (**11**), entre outros (Figura 3).⁴

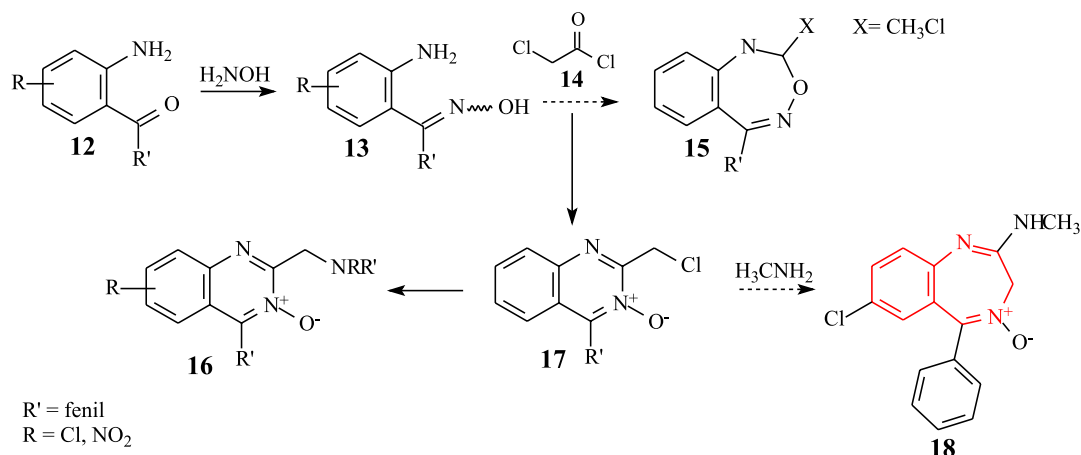
Historicamente, os BZDs foram desenvolvidos em meados de 1950, a partir da descoberta acidental do Clordiazepóxido (**18**) por Leo Sternbach,⁵ como tentativa de sintetizar um composto mais eficiente que os tranquilizantes desenvolvidos na época (Esquema 1). A síntese envolvia a

conversão de cetonas (**12**) em oximas (**13**), e a partir dessa combinação variados compostos foram disponibilizados.⁶

Testes farmacológicos mostraram que o Clordiazepóxido (**18**) apresentava propriedade tranquilizante (sedativa) sem produzir efeitos tóxicos,⁶ tendo sido introduzido no mercado com o nome de Librium®. Em 1963, após novos estudos farmacológicos, toxicológicos e clínicos, modificações moleculares na estrutura do Clordiazepóxido levaram à síntese do Diazepam (**7**), que foi disponibilizado com o nome comercial de Valium®.^{5,6}

A partir da década de 70, os BZDs tornaram-se a classe de medicamentos mais prescrita no mundo, embora o uso crônico destes fármacos induza efeitos indesejáveis como tolerância⁶, síndrome de retirada⁷ e dependência^{7,8}. Importante destacar que os efeitos colaterais desses medicamentos aumentam quando combinados com outros depressores do SNC como anestésicos gerais, barbitúricos e álcool.⁹

Diversas estratégias são desenvolvidas na síntese orgânica para obter moléculas heterocíclicas funcionalizadas como os compostos benzodiazepínicos, que têm recebido



Esquema 1. Síntese do composto Clordiazepóxido por Sternbach em 1955⁵

atenção nos últimos anos devido a ampla gama de atividades biológicas que possuem.²

Em geral, esses compostos podem ser obtidos através da condensação de *o*-fenilendiaminos (**19**) com substâncias α,β -insaturados e/ou cetonas aplicando diversos tipos de catálise e solventes (Esquema 2). Muitas dessas sínteses relatadas na literatura estão limitadas a condições drásticas, como longos tempos reacionais, não seletividade e baixos rendimentos.¹⁰

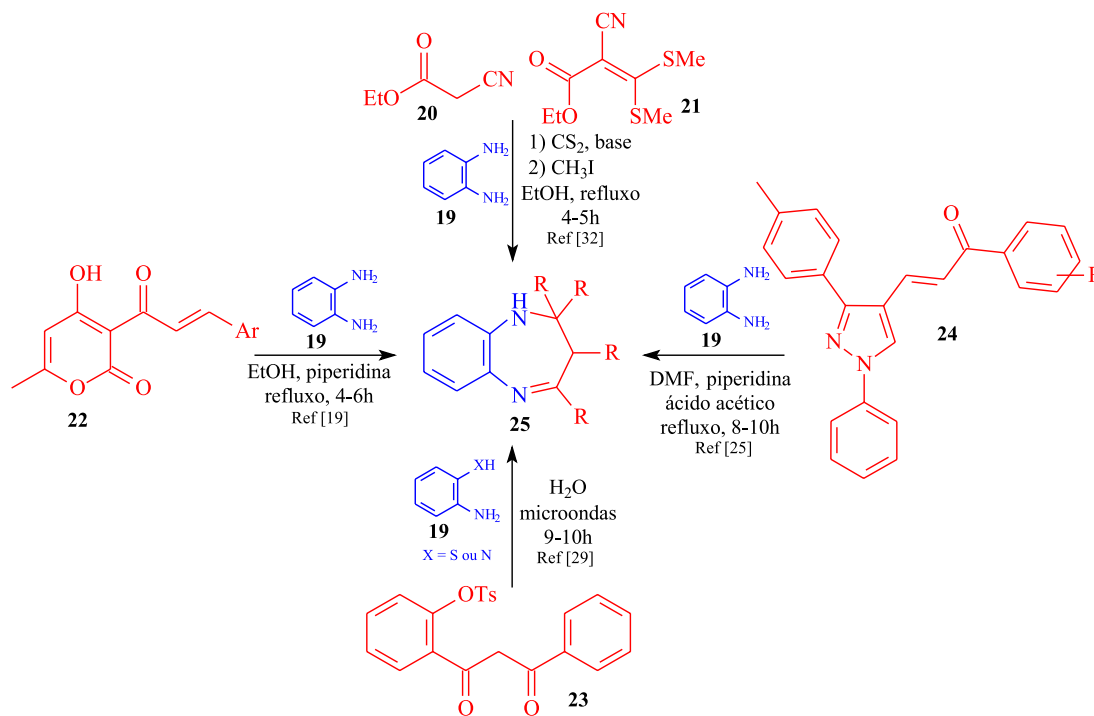
O grupo mais abundante são derivados de 1,4-benzodiazepínicos, porém também podem ser encontrados compostos 1,5 ou 2,3-dinitrogenados. A introdução de grupos substituintes no anel de sete membros dos BZDs, como -COOR, -COOH, -COR, pode potencializar as atividades biológicas.^{3,9}

A possibilidade de múltiplas combinações estruturais das moléculas heterocíclicas faz com que sejam projetados

novos compostos com propriedades biológicas diversas.^{9,11} Na Figura 4 é destacada a relação entre os tipos de substituintes e posição com o aumento da atividade.

Portanto, várias metodologias são planejadas a fim de desenvolver BZDs com substituintes específicos para gerar aumento significativo nas propriedades farmacológicas.⁹ Entre esses métodos destacam-se as reações lineares convencionais e as reações multicomponentes (RMC), que possuem alta eficiência e fornecem moléculas complexas, com produção mínima de resíduos, economia de átomos e de etapas e são compatíveis com solventes verdes.¹²

Devido às limitações envolvidas nos processos de síntese dos BZDs, novos meios reacionais são explorados visando menor custo, tempo, utilização de solventes e catalisadores menos agressivos e verdes.¹³ Alguns dos solventes verdes recentemente utilizados e estudados são o glicerol e seus eutéticos (Esquema 3), devido sua polaridade, baixa



Esquema 2. Esquema geral da síntese tradicional de benzodiazepínicos

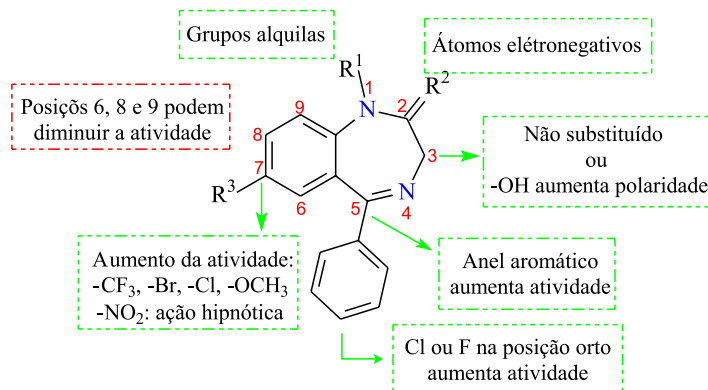


Figura 4. Representação das possíveis substituições nos BZDs que contribuem para o aumento da atividade biológica⁹

toxicidade, acessibilidade, alto ponto de ebulição e sua característica biodegradável.¹⁴

Catalisadores heterogêneos são frequentemente utilizados na indústria química por apresentarem alta reatividade, baixa toxicidade e capacidade de reutilização. Dentre estes catalisadores heterogêneos, o nanocatalisador magnético de Ferrita de Cobre, foi empregado na síntese via três componentes para obter derivado 1,5-benzodiazepínico a partir de *o*-fenilenodiamino (**19**), dimedona (**28**) e aldeídos aromáticos (**27**) (Esquema 4).¹⁵

A reação foi conduzida sem solvente aplicando o método de *Ball-Milling*, que consiste em adicionar esferas de colisão em alta velocidade ocorrendo um processo mecânico para formação dos produtos sem a necessidade de solvente. Esse catalisador apresenta fácil separação por meio de força magnética e possui alto grau de reciclabilidade.¹⁵

A busca por processos de sínteses mais limpos abriu caminhos para o estudo de líquidos iônicos (LIs) aplicados como solventes ou catalisadores, pois atendem aos pré-requisitos da química verde¹², em processos de sínteses orgânicas. A aplicabilidade de LIs nas sínteses via RMC tornou-se uma alternativa interessante em decorrência do aumento do desempenho catalítico, possibilidade de

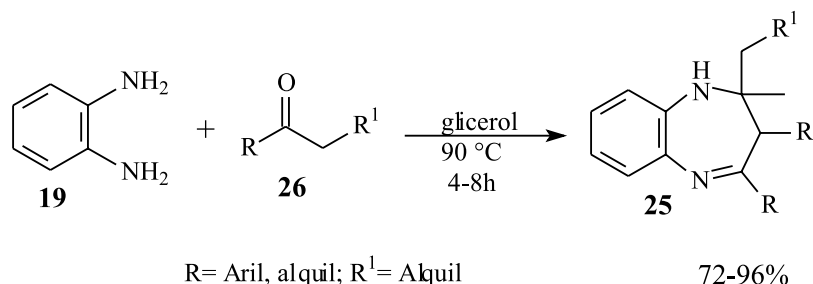
separação e reciclagem do catalisador, baixa toxicidade, além da capacidade de serem moldados para adequarem-se às condições reacionais.^{16,17}

Naemi e Foroughi (2015)¹⁸ relatam a síntese de derivados 4-substituídos-1,5-benzodiazepínicos (**32**) através de RMC entre *o*-fenilenodiamino (**19**), aldeídos aromáticos variados (**30**) e dimedona (**28**), empregando o líquido iônico [H-NMP][H₂SO₄] (**31**) como catalisador ácido sob condições livres de solvente (Esquema 5).

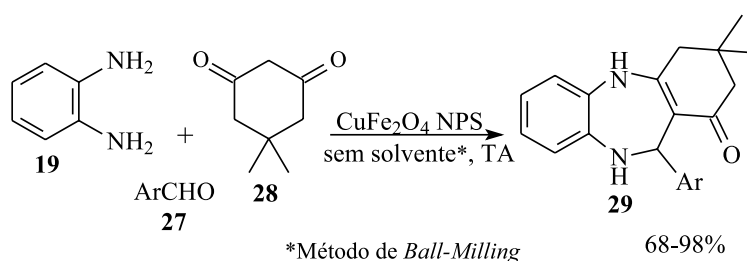
A reação proporcionou menor tempo reacional e um catalisador de fácil separação, exemplificando um método simples e eficiente para síntese de derivados de BZDs que visam a química verde. Além disso, os autores otimizaram as reações aplicando diversos catalisadores ácidos como HCl, ácido acético, *p*-TSOH, na presença de solventes variados, porém foram necessários tempos reacionais elevados, o que justifica a eficácia dos LIs aplicado nas RMCs.¹⁸

Ao longo dos anos tem sido um desafio na síntese de BZDs a busca por catalisadores eficientes, com viabilidade econômica e operacional, que minimizem os efeitos dos solventes orgânicos convencionais ou outros catalisadores.^{8,18}

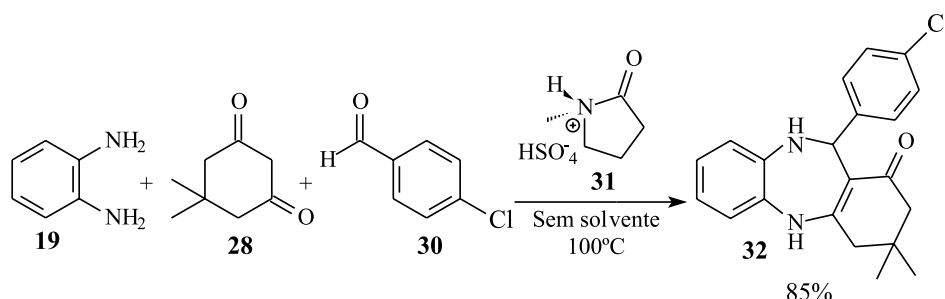
Nesse sentido, esta revisão sistemática reuniu as publicações científicas que desenvolveram a síntese



Esquema 3. Síntese do derivado 1,5-benzodiazepínico empregando glicerol como solvente verde¹⁴



Esquema 4. Síntese via três componentes sem solvente aplicando nanocatalisador magnético CuFe₂O₄¹⁵



Esquema 5. Síntese de 4-substituído-1,5-benzodiazepínicos via RMC aplicando líquido iônico na catálise¹⁸

de derivados de benzodiazepínicos e avaliaram as potencialidades biológicas dos compostos sintetizados.

2. Metodologia

Esta revisão sistemática foi realizada utilizando as bases de dados *Web of Science* (WoS) e *PubMed*. As palavras-chave ou strings de pesquisa foram padronizadas e compreenderam *Benzodiazepine** AND *Synthesis** AND *Biological activity**. A busca nas bases de dados foi realizada durante o mês de maio de 2021, sem delimitação de período de publicação ou sem restrição de idioma.

Foram selecionados artigos originais que desenvolveram processos experimentais e foram publicados na íntegra em revistas científicas. Os artigos foram selecionados considerando os seguintes critérios de inclusão: estudos que possuem no título a palavra benzodiazepínicos e reportam a avaliação de algum tipo de atividade biológica de benzodiazepínicos sintéticos.

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores, de maneira independente, obedecendo rigorosamente os critérios de inclusão estabelecidos. Os artigos foram classificados em aceitos, rejeitados ou duplicados. Inicialmente a primeira seleção foi realizada pela leitura das palavras-chave, título dos artigos e resumos para verificação da adequação ao tema de pesquisa. Após a exclusão dos artigos em duplicata, realizou-se a leitura na íntegra e análise crítica dos artigos. Na etapa seguinte da revisão, foram extraídas as seguintes informações dos artigos aceitos: os derivados BZDs obtidos na síntese abordada no artigo; síntese aplicada (reação linear ou RMC); condições reacionais e avaliação biológica.

Nos resultados foram incluídas e discutidas as publicações que desenvolveram abordagens sintéticas verdes, com foco em reações multicomponentes e emprego de solventes menos tóxicos, e todos os artigos considerados aceitos foram apresentados em formato de tabela.

3. Resultados e Discussão

3.1. Seleção dos artigos

Foram obtidos um total de 522 artigos, sendo 262 na *Web of Science* e 260 no *PubMed*. Após a remoção dos artigos duplicados, foram selecionados 80 que atendiam aos critérios de inclusão. Um diagrama de fluxo que ilustra a seleção dos artigos é apresentado na Figura 5.

Ao analisar os artigos, 432 foram considerados rejeitados por não atenderem um ou mais critérios de inclusão como: possuir núcleo benzodiazepínico, desenvolver experimentalmente a síntese e avaliação biológica desses compostos sintetizados, sendo este último o principal critério de rejeição dos artigos encontrados.

Dentre as publicações consideradas rejeitadas por esse critério, identificou-se o estudo e a síntese de catalisadores para ser aplicado na síntese de derivados BZDs, porém sem a avaliação biológica desses compostos, como foi observado no estudo de Timofeeva e colaboradores (2017), que desenvolveram um catalisador de metal poroso de benzeno tricarboxilato e de alumínio poroso, para aplicar na obtenção de 1,5-benzodiazepínicos.¹⁰¹

Foi verificado em muitos artigos a síntese de outros núcleos similares aos benzodiazepínicos, como os compostos benzotiazepínicos, com substituição de um

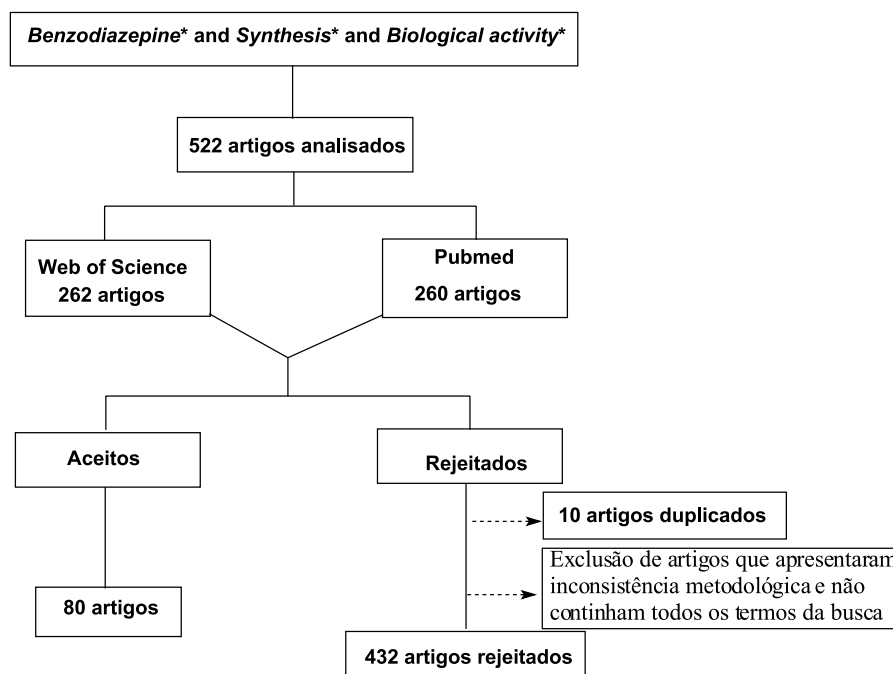


Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática

átomo de N por S, aumentando a gama de compostos sintetizados.^{30,38,42,86}

Após a leitura na íntegra dos 80 artigos foi possível conhecer as estratégias e novas tendências sobre as condições sintéticas aplicadas, como reagentes, catalisadores,

solventes, tempos e temperaturas, e o tipo de estudo biológico desenvolvido nos compostos sintetizados. Dessa forma, as principais informações reacionais e biológicas identificadas nos artigos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais informações reacionais e biológicas obtidas dos artigos aceitos

Derivados obtidos	Síntese	Condições reacionais	Avaliação biológica	Ref.	
1	1,4-BZD-1,2,3-triazol	Linear 4 etapas	1: <i>o</i> -fenilenodiamino e dimedona, tolueno, refluxo, 7 h; 2: aldeídos aromáticos, K ₂ CO ₃ , DMF, 90 °C, 3-4 h; 3: T.A, EtOH, CH ₂ COOH, 24 h; 4: haletos de benzila, T.A, NaN ₃ , H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH, Et ₃ N, 1h; CuSO ₄ ·5H ₂ O, ascorbato de sódio, 18 h.	Atividade inibitória da colinesterase	[21]
2	1,4-BZD	Linear 3 e 5 etapas	1: 2-amino-5-nitro-benzofenona e cloreto de cloroacetil, tolueno, refluxo 110 °C, 2 h; 2: hexametenotetramina, NH ₄ OAc, EtOH, 78 °C, 6 h; 3: SnCl ₂ ·H ₂ O, EtOH, 24 °C, 2 h; 4: EtOH, CH ₂ COOH, 78 °C, 1-6 h; 5: Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 24 °C, 2 h.	Atividade anticonvulsivante	[22]
3	1,5-BZD	Linear 2 etapas	1: Intermediário I: cetonas e aldeídos aromáticos, clorofórmio, piperidina, refluxo, 8-10 h; Intermediário II: 2-acetilpiridina, EtOH, NaOH, T.A, 4-10 h; 2: <i>o</i> -fenilenodiamino, EtOH, piperidina, refluxo, 4-6 h.	Atividade antiepiléptica e depressora do Sistema Nervoso Central (SNC)	[20]
4	Pirrol-1,4-BZD-adenosina	Linear	Intermediário I: guanosina, AcOH, piridina, DMF; POCl ₃ , Et ₃ NCl, <i>N,N</i> -dimetilanelina, acetonitrila; CuI, I ₂ , CH ₂ I ₂ , THF, 80 °C; NH ₃ e MeOH; Intermediário II: benzilado-PBZD Intermediário III: ácido metanossulfônico, DCM, 2 h;	Atividade antimicrobiana e citotoxicidade	[23]
5	Pirimidina e Quinazolina-1,5-BZD	RMC	<i>o</i> -fenilenodiamino e cetonas α,β -insaturadas, DABCO	Atividade anticâncer	[24]
6	2,3-BZD	Linear 3 etapas	1: ácido 3,4-(metilenodioxo)-fenilacético, MeOH, cloreto de oxalil, T.A, 30 min; 2: diclorometano, metil-2-(2 <i>H</i> -1,3-benzodioxol-5-il) acetato, P ₂ O ₅ , T.A, 16 h; 3: NH ₂ NH ₂ , AcOH, EtOH, refluxo, 24 h.	Atividade inibitória dos receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)	[25]
7	1,5-BZD	RMC	<i>o</i> -fenilenodiamino e derivados de chalcona, piperidina, ácido acético, DMF, refluxo, 8-10 h.	Atividade antimicrobiana	[26]
8	1,4-BZD	Linear 1 etapa	<i>o</i> -fenilenodiamino e chalcona (curcumina), EtOH, H ₂ SO ₄ , refluxo.	Atividade antimicrobiana	[27]
9	1,5-BZD	Linear 1 etapa	<i>o</i> -fenilenodiamino e cetonas α,β -insaturadas, EtOH, ácido acético.	Atividades antibacteriana e antifúngica	[28]
10	1,4-BZD	Linear 3 etapas	1: 2-amino-5-cloro-benzofenona, cloreto de cloroacetil, tolueno, refluxo, 4 h. 2: hexamina, ácido fórmico, EtOH, refluxo, 6 h. 3: piperazinas substituídas, 80 °C, 24 h.	Atividade ansiolítica e relaxante do SNC	[29]
11	1,5-BZD, 1,5-Benzoxazepínico, 1,5-Benzotiazepínico	RMC	2-aminotiofenol ou 2-aminofenol ou <i>o</i> -fenilenodiamino, 1,3-dicetona e <i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal, H ₂ O, AcOH, irradiação micro-ondas, 130 °C, 10 min.	Atividades antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória	[30]
12	1,4-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo do bromo-2,3-dimetoxianilina.	Atividade antitumoral e antiproliferativa	[31]

Tabela 1. Principais informações reacionais e biológicas obtidas dos artigos aceitos (cont.)

	Derivados obtidos	Síntese	Condições reacionais	Avaliação biológica	Ref.
13	1,5-BZD-1,2,3-triazol	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino e 4-hidroxicumarina, refluxo, 3 h.	Atividade antimicrobiana e antioxidante	[32]
14	1,5-BZD	RMC	<i>o</i> -fenilenodiamino, cianoacetato de etila, EtOH, refluxo, 4-5 h.	Atividade antibacteriana	[33]
15	1,4-BZD	Linear 2 etapas	1: Anidrido isotóico e <i>L</i> -aminoácido metil éster cloridrato, Na ₂ CO ₃ , H ₂ O, T.A, 4 h; 2: 15mol% H ₂ PtCl ₆ , THF, refluxo, 30 min.	Atividade antituberculose	[34]
16	1,4-BZD-isoxazol	Linear 2 etapas	1: isoxazolaminas e ácidos <i>o</i> -nitrobenzóicos, diisopropilcarbodiimida, DMF, T.A, 12 h; 2: Fe-AcOH, refluxo, 8 h.	Atividade antimicrobiana	[35]
17	1,4-BZD	Linear 2 etapas	1: <i>o</i> -fenilenodiamino, dimedona, tolueno, refluxo; 2: Benzaldeídos substituídos, tolueno, refluxo	Atividade antituberculose e antimicrobiana	[36]
18	1,5-BZD-pirimidina	RMC	<i>o</i> -fenilenodiamino, cetona, benzoilacetnitrila, NH ₂ OH, HCl, KOH, DABCO	Atividade antibacteriana	[37]
19	1,5-BZD, 1,5-benzoxazepínico, 1,5-benzotiazepínico	Linear	1-(4-cloro-3-nitrofenil)-etanona, 2-aminotiofenol ou 2-aminofenol ou <i>o</i> -fenilenodiamino; <i>N,N</i> - diciclohexilcarbodiimida, THF, T.A, 7-8 h.	Atividade antimicrobiana e antioxidante	[38]
20	Pirrol-1,4-BZD	Linear	Precursor: anidrido isotóico, <i>L</i> -prolina, <i>N,N</i> - dimetilformamida, 155 °C, 5 h.	Atividade citotóxica	[39]
21	1,4-BZD-1,2,3-triazol	Linear 3 etapas	1: 1,2-diodobenzeno, anilina, propino; 2: cloroacetil, azida sódica, DMF, refluxo 150 °C; 3: THF, BH ₃ .	Atividade inibitória das proteínas do bromodomínio	[40]
22	1,4-BZD-2,5-diona	Linear	Diferentes métodos partindo de ácidos carboxílicos substituídos.	Atividade anticâncer	[41]
23	1,3,4-oxadiazol-1,5-BZD e 1,5-BZT	Linear	2-aminotiofenol ou <i>o</i> -fenilenodiamino e 1-(4-hidroxfenil)-3-tiofeno/piridina/furan-2-il- propenona.	Atividade antimicrobiana e antiprotzoária	[42]
24	1,4-BZD	Linear 3 etapas	Diferentes métodos partindo de 2-aminobenzofenona.	Atividade inibitória da lisina deacetilase (hKDACs)	[43]
25	1,4-BZD	Linear	Partindo de cetonas aromáticas substituídas, tolueno e refluxo.	Atividade citotóxica e anticâncer	[44]
26	1,3-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de derivados de acetnitrila nitrofenil	Atividade inibitória do receptor adrenérgico α ₂	[45]
27	1,5-BZD	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino e triazol chalconas	Atividade antibacteriana	[46]
28	1,5-BZD	RMC	Benzoilacético, acetoacetato e <i>o</i> -fenilenodiamino	Atividade neurotrópica	[47]
29	1,4-BZD	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino e cetonas α,β-insaturadas, ácido oxálico, DMF, 80 °C, 3 h.	Atividade antimicrobiana	[48]
30	1,5-BZD-tiofeno	Linear 2 etapas	1: <i>o</i> -fenilenodiamino, acetoacetato de etila, T.A; 2: benzaldeído, EtOH, ácido fosfomólfbdico, 0 °C.	Atividade antimicrobiana e citotóxica	[49]
31	1,5-BZD-tiofeno	Linear 2 etapas	1: <i>o</i> -fenilenodiamino e acetoacetato de etila, T.A; 2: tiofeno ou tiazol aldeído, ácido fosfomólfbdico, 0 °C.	Atividade antimicrobiana	[50]
32	1,4-BZD-triazol	Linear	Diferentes métodos partindo de cetonas aromáticas	Atividade antitumoral	[51]
33	1,5-BZD	RMC	<i>o</i> -fenilenodiamino substituídos, ácido de <i>Meldrum</i> , isocianeto de benzila, dicloroetano, refluxo.	Atividade anticâncer	[52]
34	1,5-BZD	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino e chalconas, NaOH.	Atividade antimicrobiana, anti- inflamatória e analgésica	[53]

Tabela 1. Principais informações reacionais e biológicas obtidas dos artigos aceitos (cont.)

Derivados obtidos	Síntese	Condições reacionais	Avaliação biológica	Ref.
35	1,5-BZD	Linear 2 etapas	1: ciclohexanona, benzaldeídos substituídos, NaOH, EtOH; 2: <i>o</i> -fenilenodiamino, AcOH	Atividade antitumoral [54]
36	1,4-BZD-pirrol	Linear	Diferentes métodos partindo do ácido 4-(benziloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoico para obter os intermediários	Atividade anticâncer [55]
37	1,5-BZD-tiocromeno	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino e di-cetoéster, AcOH	Atividade antimicrobiana, antituberculose e anticâncer [56]
38	1,4-BZD	RMC	Anidrido, ciclohexilmetilamina, bromoacetil bromido, DCM, T.A.	Atividade anti-trypanosoma [57]
39	1,4-BZD	Linear	Anidrido, amina, Br ₂ e AcOH; aldeídos, anidrido acético, clorofórmio, T.A-14 dias.	Atividade inibitória da colinesterase [58]
40	1,5-BZD	RMC	<i>o</i> -fenilenodiamino, ácido de <i>Meldrum</i> , aldeídos, isocianetos, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , T.A, 36 h.	Atividade antimicrobiana [59]
41	1,4-BZD-pirrol	Linear 3 etapas	1: Indol e aldeídos, Al(OTf) ₃ , acetronitrila, T.A, 2 h; 2: derivados de pirrol, SnCl ₂ .2H ₂ O, MeOH, refluxo, 3 h; 3: HgCl ₂ , CaCO ₃ , CH ₃ CN/H ₂ O, T.A, 8 h.	Atividade anticâncer [60]
42	1,4-BZD	RMC (Ugi 4c)	<i>p</i> -clorobenzaldeído, metilamino-4clorofenil, ácido nitrobenzóico, isocianociclohexeno, CH ₃ OH, KOH, T.A, 3 dias.	Atividade anticâncer [61]
43	1,4-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de benzotriazolilglicina e 2-aminobenzofenona, NH ₃ , EtOH, T.A, 3 h.	Atividade inibitória de proteases específicas [62]
44	1,4-BZD	Linear	2-aminobenzofenona, EEDQ, Boc-Gly,OH, DCM, T.A.	Atividade anti-trypanosoma [63]
45	2,3-BZD	Linear 2 etapas	1: Benzociclobutenona, diazoacetato de etila, THF, T.A.; 2: CH ₂ Cl ₂ , T.A.	Atividade de fragmentação de DNA [64]
46	1,5-BZD	Linear 3 etapas	1: Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, ácido 2-aminobenzóico, NaHCO ₃ , EtOH; 2: K ₂ CO ₃ , Na ₂ S ₂ O ₄ ; 3: PPA, 150 °C, 3h ou H ₂ SO ₄ , 100 °C, 2 h.	Atividade antibacteriana [65]
47	1,4-BDZ	Linear	Diferentes métodos partindo de 2-aminobenzofenona, HCl, MeOH, NaOH.	Atividade inibitória da histona desacetilase (HDACi) [66]
48	1,4-BDZ-frutose-prolina	Linear	Anidrido isatóico, DMF, prolina-frutose, H ₂ , Pd(OH) ₂ , MeOH, AcOEt, refluxo.	Atividade ligante ao receptor GABAA [67]
49	1,5-BZD	Linear 2 etapas	1: 1,3-dicetonas/dicetoésteres, ácido <i>p</i> -toluenosulfônico, SiO ₂ ; 2: <i>o</i> -fenilenodiamino.	Atividade antibacteriana, antifúngica e anti-helmíntica [68]
50	1,5-BZD	Linear 2 etapas	1: β-dicetonas/dicetoésteres, POCl ₃ , CCl ₄ , refluxo, 20 h; 2: <i>o</i> -fenilenodiamino, SiO ₂ -Cl, micro-ondas.	Atividade antibacteriana, antifúngica e anti-helmíntica [69]
51	1,4-BDZ	Linear	Anidrido isatóico e L-fenilalanina, H ₂ O, TEA, T.A, 24h; CH ₃ COOH, refluxo, 48 h;	Atividade antiproliferativa e inibitória da histona desacetilase (HDACi) [70]
52	1,4-BDZ-pirrol-6-cloropurina	Linear	Diferentes métodos partindo de ácido 4-benziloxi-5-metoxi-2-nitrobenzoico, SOCl ₂ .	Atividade anticâncer [71]
53	1,4-BDZ-pirrol	Linear	Diferentes métodos partindo de ácido vanílico, Br(CH ₂) ₃ OH, NaOH, refluxo, 5 h.	Atividade citotóxica [72]
54	1,4-BZD-pirrol	Linear	Ácido 2-azido benzoico, COCl ₂ , DCM, DMF e derivados de pirrol	Atividade citotóxica [73]
55	1,4-BZD-pirrol-dímero	Linear	Diferentes métodos partindo ácido vanílico, Br(CH ₂) _n Br, K ₂ CO ₃ , CH ₃ COCH ₃ , refluxo.	Atividade antitumoral [74]

Tabela 1. Principais informações reacionais e biológicas obtidas dos artigos aceitos (cont.)

Derivados obtidos	Síntese	Condições reacionais	Avaliação biológica	Ref.	
56	1,4-BZD-pirrol	Linear	Cetonas, LiBH ₄ , THF, 0 °C; COCl ₂ , DMSO, CH ₂ Cl ₂ ; Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , pirrolidina, CH ₂ Cl ₂ .	Atividade citotóxica e reatividade de ligação de DNA	[75]
57	2,3-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de isofrafol, I ₂ , Ag ₂ O.	Atividade anticonvulsivante, muscular relaxante e inibitória dos receptores AMPA	[76]
58	1,4-BZD-pirrol	Linear	Diferentes métodos partindo de ácido vanílico, e 3-bromopropanol, NaOH, refluxo.	Atividade antiproliferativa	[77]
59	1,4-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de ácido vanílico, 3-bromopropanol, NaOH, refluxo.	Atividade antiproliferativa	[78]
60	1,5-BZD	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino derivados, aldeídos ou cetonas, tolueno, NaBH ₄ , MeOH, refluxo.	Atividade seletiva da colecistoquinina (CCK) no SNC	[79]
61	2,3-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de álcool dimetóxilfenil e aldeídos; NH ₂ NH ₂ .H ₂ O, EtOH, refluxo.	Atividade anticonvulsivante	[80]
62	1,5-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de <i>o</i> -nitroanilina; PhNH, C(COCl) ₂ , THF, 50 °C.	Atividade seletiva da colecistoquinina (CCK)	[81]
63	1,4-BZD	Linear	α -aminobenzofenonas, BrCH ₂ COBr, NaHCO ₃ ; NH ₃ , MeOH.	Atividade anticonvulsivante e muscular relaxante	[82]
64	1,4-BZD-pirrol	Linear	Diferentes métodos partindo de dicetopiperazina, <i>L</i> -prolina, tetrametilguanidina; MeOH.	Atividade citotóxica	[83]
65	1,5-BZD	Linear	5-cloro-2-nitrodifenilamina, cloreto de etilmalonila, acetonitrila, 80 °C.	Atividade antiepiléptica e citotóxica	[84]
66	1,5-BZD	Linear	Diferentes métodos partindo de 2-aminofenil-tetrahydroquinolina, anidrido acético; POCl ₃ , refluxo.	Atividade antipsicótica	[85]
67	1,5-BZD e 1,5-BZT	Linear	Diferentes métodos partindo de 2-aminotiofenol com benzilideno e <i>o</i> -fenilenodiamino, acetoacetato de etila e benzeno.	Atividade de bloqueadores de canais de cálcio	[86]
68	1,5-BZD-1,2,3-triazol	Linear	1: 1,5-benzodiazepínico-2-tiona, DMF, carbonato de potássio, 3-bromo-propino, 0 °C por 16 h. 2: alcino, arilazida, trietilamina, CuCl em DMF, irradiação micro-ondas, 30 min.	Atividade citotóxica, anti-tirosinase e anti-colinesterase	[88]
69	1,5-BZD e 1,5-BZT	Linear	Chalconas, <i>o</i> -fenilenodiamino ou 2-aminotiofenol, éter dietílico, sáfica, 80 °C, 3 h, atmosfera de nitrogênio.	Atividade antibacteriana	[89]
70	1,5-BZD	Linear	<i>o</i> -fenilenodiamino, acetofenona substituída, polietileno glicol, 5-6 h, temperatura ambiente	Atividade anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética	[90]
71	1,4-BZD dímero	Linear	Diferentes métodos partindo de intermediários heteroaromáticos tratados com NaOH, THF-H ₂ O, 50 °C, 5 h; COCl ₂ , THF-DMF, TA, 2h; Et ₃ N, 4h; Zn, NH ₄ Cl, MeOH, 50 °C, 16 h; NaH, DMF, TA, 1h; Pd/C, H ₂ , EtOH, TA, 3 h.	Atividade citotóxica	[91]
72	2,3-BZD	Linear	Cetoésteres substituídos, EtOH, hidrazina, ácido acético, refluxo, 24 h	Atividade anticâncer e antioxidante	[92]
73	1,4-BZD-pirrol	Linear	Diferentes métodos partindo do precursor estradiol e pirrol, SnCl ₄ .H ₂ O, refluxo, 4-6 h; HgCl ₂ , CaCO ₃ , CH ₃ CN-H ₂ O, 10-12 h.	Atividade anticâncer	[93]
74	1,4-BZD-pirrol	Linear	1: Diferentes métodos partindo de intermediário pirrolidina, MeOH, SnCl ₄ .2H ₂ O, refluxo, 2 h; NaHCO ₃ , 2: solução de amino dietiltoacetil, HgCl ₂ , CaCO ₃ , CH ₃ CN-H ₂ O, TA, 12 h.	Atividade anticâncer	[94]

Tabela 1. Principais informações reacionais e biológicas obtidas dos artigos aceitos (cont.)

Derivados obtidos	Síntese	Condições reacionais	Avaliação biológica	Ref.
75	1,4-BZD	Linear	1: 2-nitro ácido benzóico, BnO.NH ₂ , HCl, THF/H ₂ O, H ₂ , Pd/C, MeOH; NaIO ₄ , MeOH/H ₂ O, silício 2: Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , THF.	Atividade anticâncer [95]
76	1,5-BZD	Linear	Salicilaldeído, trioxano, H ₂ SO ₄ /AcOH; cetonas, KOH/EtOH; o-fenilenodiamino, xileno, refluxo	Atividade antibacteriana e antifúngica [96]
77	1,4-BZD-pirrol-chalcona	Linear	Diferentes métodos partindo de intermediário de chalcona e pirrol, K ₂ CO ₃ , DMF, 50 °C, 48 h; DIBAL-H, CH ₂ Cl ₂ , 78 °C, 2 h; TPP, tolueno, TA, 16 h; TFA/CH ₂ Cl ₂ , TA, 2 h.	Atividade anticâncer e ligação ao DNA [97]
78	1,4-BZD-2,5-dicetonas	Linear	Prolina-frutose, DMF, isotóico anidro, refluxo; H ₂ , Pd(OH) ₂ , MeOH/AcOEt.	Atividade ligante ao receptor GABAA [98]
79	1,4-BZD	Linear	5-fenil-1,4-benzodiazepínico, MeOH, hidrazina, TA, 4 h.	Atividade antinociceptivo, anti-amnésico [99]
80	1,4-BZD-pirrol	Linear	Diferentes métodos partindo de derivados de pirrol e α-D-bromoglucose.	Atividade citotóxica [100]

3.2. Estratégias sintéticas e biológicas

De maneira geral, os BZDs são sintetizados principalmente pela condensação de *o*-fenilenodiamino com cetonas, na presença de catalisadores convencionais ou ácidos de Lewis. Novas metodologias buscam sistemas menos agressivos e utilizam solventes verdes ou catalisadores de baixa toxicidade.¹⁴ Dado foco para sínteses verdes, alguns artigos são discutidos nesse tópico.

Karimi-Jaberi e Hooshmandpour (2020)¹⁹ reagiram *o*-fenilenodiamino (**19**) com dimedona (**28**), uma mistura de etanol e água como solvente e B(HSO₄)₃ como catalisador, após 10 minutos de reação foi adicionado aldeído (**27**). A síntese conveniente obteve produtos com rendimentos de 85 a 93% em tempo reacional de 20-40 minutos (Esquema 6).

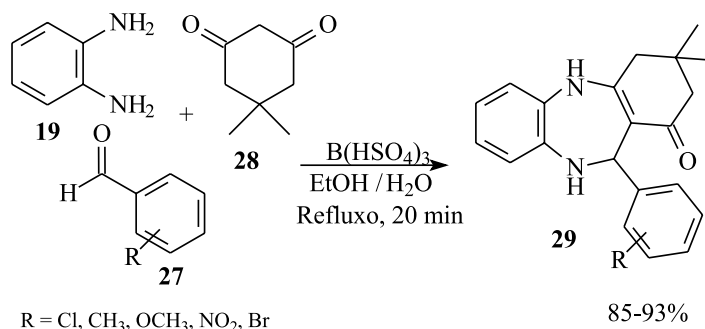
Síntese similar foi desenvolvida por Naeimi e Foroughi (2015)¹⁸ já relatada nesse trabalho, observando a formação do mesmo produto, porém em condições reacionais diferentes e com a aplicação de catalisador líquido iônico, conforme Esquema 5 (acima mencionado), visto que catálises com líquidos iônicos contribuem para sínteses mais limpas e eficientes.¹⁷

Foi observado nos artigos selecionados, que grande parte realizou a síntese de 1,4-BZD e 1,5-BZD, e também de estruturas de 2,3-BZD e 1,3-BZD, obtendo uma variedade

de produtos em decorrência dos aldeídos aromáticos substituídos. A possibilidade de introdução de compostos com diferentes grupos contribui para gerar uma biblioteca de produtos diversificados que possibilita a exploração de uma diversidade de alvos biológicos para aplicação no tratamento de várias patologias. Normalmente, os derivados benzodiazepínicos empregados em ensaios clínicos são sistemas 1,4 e 1,5-dinitrogenados.⁴ Por essa razão, diversos artigos realizam o estudo da relação entre estrutura-atividade.

Verma *et al.* (2020)²⁰ sintetizaram derivados de 1,5-BZD empregando diversos aldeídos aromáticos por meio de uma síntese linear e avaliaram a atividade depressora do SNC e antiepiléptica dos compostos. Os autores observaram que o tipo de substituinte nas posições 2 e 4 do núcleo de 1,5-BZD tem um impacto significativo sobre o comportamento biológico (Figura 6).

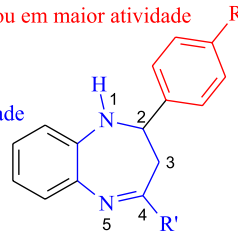
As sínteses convencionais ou lineares são as mais comumente observadas nos trabalhos, sendo que muitas apresentam condições semelhantes e empregam os mesmos reagentes, como nos trabalhos de Kumar *et al.*^{68,69}. A maioria dos artigos emprega sínteses que envolvem reações em muitas etapas, com formação de intermediários para empregá-los como precursores ou moléculas híbridas,^{23,25,52} além da utilização de solventes orgânicos e catalisadores


Esquema 6. Síntese de três componentes aplicando B(HSO₄)₃ na catálise¹⁹

Atividade depressora do SNC

R

1. Substituição com grupos doadores de elétrons resultou em maior atividade
 2. Padrão de atividade: $\text{OCH}_3 > \text{H} > \text{NO}_2$
- R'
3. Presença de 2-piridil foi mais favorável
 4. Substituição por aril ou heterocíclicos reduz a atividade

**Atividade antiepiléptica**

R

1. Substituição com grupos doadores ou retiradores de elétrons não afeta a atividade
 2. Padrão de atividade: $\text{H} > \text{OCH}_3 > \text{NO}_2 = 4\text{-piridil}$
- R'
3. Introdução de grupos aril *p*-substituído é favorável para atividade
 4. Substituição por heterocíclico diminui atividade
 5. Padrão de atividade: 4-clorofenil > 2-piridil

Figura 6. Relação estrutura-atividade de 1,5-BZD para substituições nas posições 2 e 4 do anel BZD²⁰

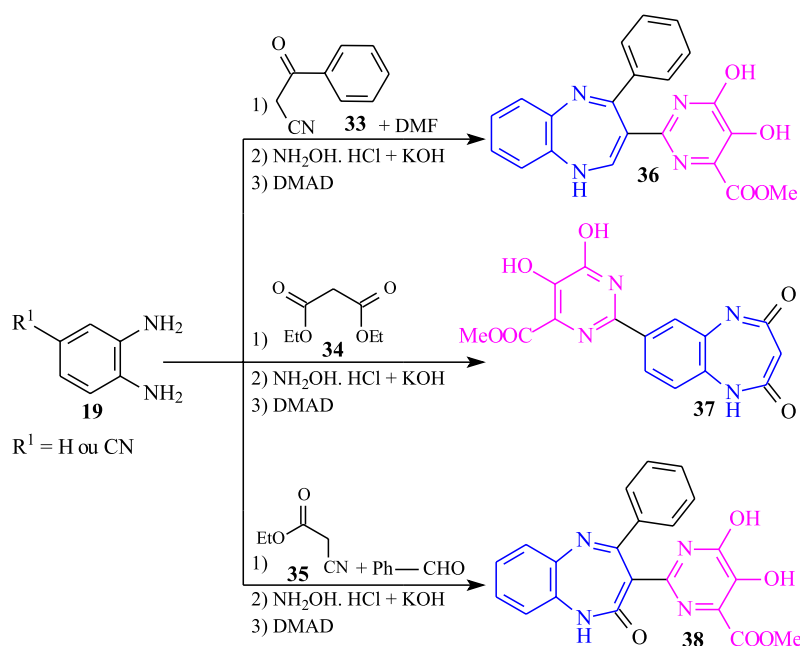
tóxicos,^{65,75} temperaturas elevadas e tempos reacionais prolongados^{40,58}. Os documentos que aplicam RMC utilizam o reagente *o*-fenilenodiamino para formação do anel benzodiazepínico e alguns desses artigos são relatados nesta revisão.

Misra e colaboradores (2020)²⁴ prepararam derivados híbridos de 1,5-BZD com quinazolina (Esquema 7) e pirimidina (Esquema 8), via RMC, a partir da ciclocondensação entre *o*-fenilenodiamino, reagentes como benzoilacetonitrila (**33**), acetoacetato de etila (**34**), cianoacetato de etila (**35**), acetil cianídrico (**39**) e *N*-fenil benzamida (**40**), utilizando DABCO como catalisador.

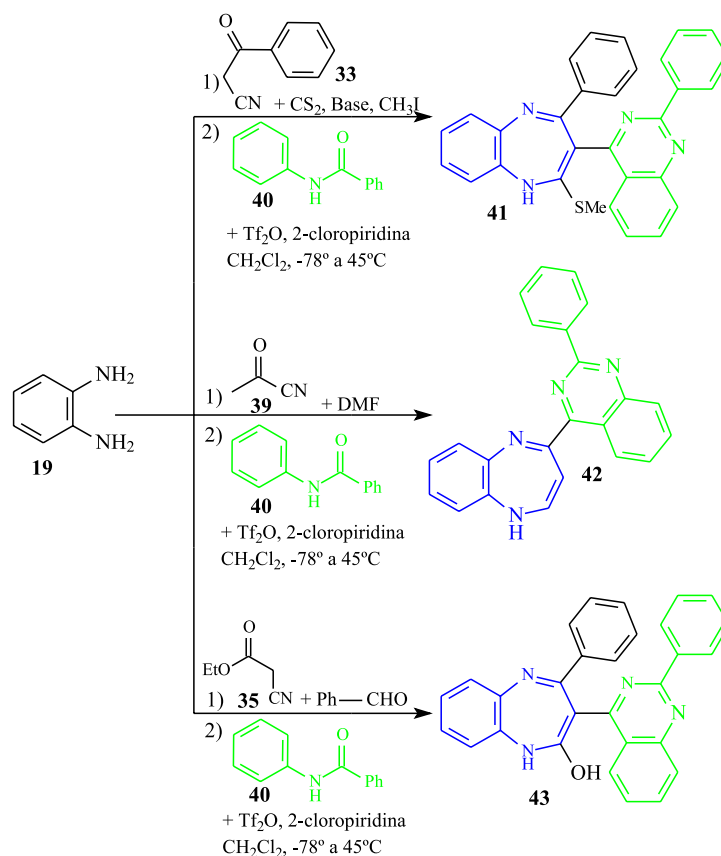
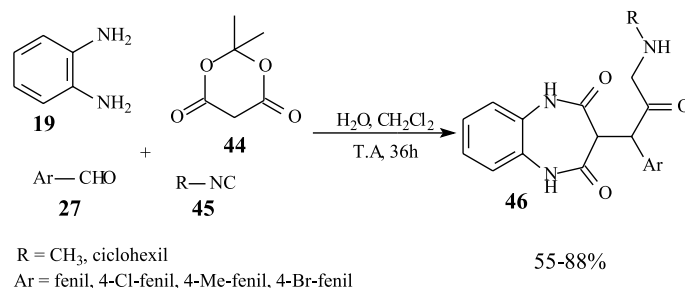
Foram obtidos seis produtos, três híbridos de quinazolina (**36**), (**37**) e (**38**) e três híbridos de pirimidina (**41**), (**42**) e (**43**) (Esquema 8), todos os compostos demonstraram forte atividade citotóxica e efeitos inibitórios na proliferação contra a linha de células de câncer de mama humano.

Akbarzadeh *et al.* (2012)⁵⁹ empregaram *o*-fenilenodiamino (**19**), ácido de Meldrum (**44**), aldeídos aromáticos substituídos (**27**) (4-Cl, 2-Cl, 4-Me, 4-Br, 3-MeO, entre outros), isocianidas substituídas (**45**) em uma síntese RMC de quatro componentes, em temperatura ambiente, com H_2O e diclorometano como solvente, por 36 horas, obtendo derivados de 1,5-BZD (**46**) (Esquema 9).

A síntese empregada proporcionou 12 derivados com rendimentos entre 55-88%, os autores consideraram um método eficiente a partir de reagentes simples disponíveis comercialmente sem necessidade de ativação ou modificações, em contrapartida, demandou elevado tempo reacional. Os produtos foram avaliados quanto atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas: *Bacillus subtilis* (ATCC 465), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 85327), e os fungos:



Esquema 7. Compostos híbridos de BZD com quinazolina via *o*-fenilenodiamino²⁴


Esquema 8. Compostos híbridos de BZD com pirimidina via *o*-fenilenodiamino²⁴

Esquema 9. Síntese de derivados aril-2,3,4,5-tetrahidro-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepina-3-acetamida via RMC⁵⁹

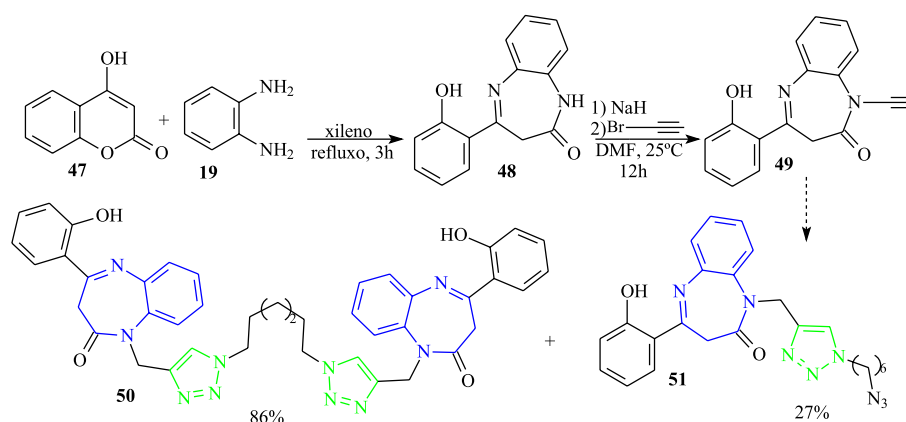
Candida albicans (ATCC 10231) e *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 9763) e demonstraram resultados promissores para alguns derivados (CMI: 16 mg.mL⁻¹ e 32 mg.mL⁻¹ para *Saccharomyces cerevisiae* e *Bacillus subtilis*, respectivamente).⁵⁹

Além dos exemplos reportados acima, a literatura descreve vários outros estudos incluindo a síntese de híbridos com os derivados benzodiazepínicos, entre os mais observados destacam-se as chalconas,^{26,27} triazóis²¹ e pirróis.^{39,52,60} A síntese de moléculas híbridas com mais de uma fração bioativa em sua estrutura é uma área promissora, visto que esses compostos podem potencializar as atividades biológicas da molécula.⁸⁷

Jaafar e colaboradores (2019)³² desenvolveram compostos 1,2,3-triazóis-1,5-benzodiazepínicos, moléculas

híbridas de triazol e BZD, a partir de uma síntese complexa em várias etapas, sob irradiação de micro-ondas, partindo de 4-hidroxycumarina (**47**) (Esquema 10). De acordo com os autores, essa metodologia proporcionou economia de tempo e rendimentos notáveis. Os compostos híbridos (**50**) e (**51**) foram testados quanto a atividade antimicrobiana e antioxidante, exibindo resultados satisfatórios para uma atividade moderada.

Os autores realizaram o estudo da estrutura-atividade das moléculas híbridas sintetizadas e os resultados revelaram que a potência antimicrobiana e antioxidante é consideravelmente melhorada pela presença do triazol ao núcleo de BZD, e concluíram que a natureza e a posição dos substituintes ligados ao anel BZD tiveram impacto importante nos resultados biológicos testados.³²



Esquema 10. Síntese de compostos híbridos de triazol-benzodiazepínico³²

Por meio dos exemplos mostrados nessa revisão, pode-se observar que os compostos benzodiazepínicos possuem uma vasta gama de ações farmacológicas de importância para química medicinal, por essa razão muitos artigos descrevem tanto testes *in vivo* quanto *in vitro*, para ambas classes estruturais 1,4-BZD e 1,5-BZD, e resultados promissores principalmente para as atividades antimicrobiana,^{23,26,27,32,35,36,38,42,48-50,53,56,59} citotóxica^{23,39,44,49,72,73,75,83,84} e antitumoral.^{24,51,54-56,74} Além destes, foram observados resultados para ações anticonvulsivante,^{22,76,80,82} antiepiléptica,^{20,84} antioxidante,^{32,38} antituberculose,^{34,36,56} inibitória da colinesterase,^{21,58} entre outras atividades biológicas. Assim, observa-se forte influência do tipo de substituinte na estrutura dessas moléculas em relação a atividade biológica.

Para a estrutura 2,3-BZD foram observados em dois artigos a descrição de testes anticonvulsivantes,^{76,80} atividade inibitória dos receptores AMPA²⁵ e atividade de fragmentação de DNA.⁶⁴

4. Considerações finais

O avanço na síntese dos compostos benzodiazepínicos tem possibilitado a identificação de estratégias importantes para a química dessas moléculas, dentre as quais destacam-se diferentes rotas sintéticas, convencionais e não convencionais, como as sínteses lineares e reações multicomponentes, sendo comumente empregado diferentes tipos de catalisadores ácidos, básicos e líquidos iônicos, além de condições com uso de solventes de baixa toxicidade. A partir desta revisão, nota-se a aplicação de líquidos iônicos em sínteses convencionais, porém pouco empregado em sínteses multicomponentes, demonstrando-se uma perspectiva desafiadora na obtenção desses compostos através de uma metodologia verde que combine RMC e LIs.

Tais rotas sintéticas possibilitam a formação de estruturas diversificadas dos compostos benzodiazepínicos, que potencializam suas ações psicotrópicas, antifúngicas, anticonvulsivantes, antiarrítmicas, antibacterianas, entre outras. Dentre as estratégias apresentadas nesta revisão, a

obtenção de compostos benzodiazepínicos por meio de uma síntese mais limpa e verde, com rendimentos favoráveis e uma diversidade de estruturas químicas mostrou-se possível.

A análise das publicações a respeito da síntese de BZDs despertam o interesse nas descobertas de novas propriedades biológicas destes compostos, criando assim, possibilidades de planejamento racional de vários agentes terapêuticos. Nesse sentido, foram identificadas informações relevantes sobre a estrutura das moléculas de benzodiazepínicos e seus substituintes que conferem melhor atividade biológica, como a comprovação de atividade citotóxica, antimicrobiana e antiepiléptica, além do efeito inibitório na proliferação contra células de câncer de mama humano.

Foi observado também, a influência de substituintes -COOR, -COOH, -COR e receptores de elétrons, dos núcleos 1,4 e 1,5-dinitrogenados, além da importância das posições 2 e 4 do núcleo de 1,5-BZD, que potencializam as propriedades antiepilépticas e depressoras do SNC. Os tipos de substituintes presentes no sítio ativo da molécula reforçam a interação dos BZDs aos receptores GABA_A (ácido γ -aminobutírico) localizados no SNC. Com base nos dados compilados nesta revisão, será possível traçar um estudo teórico sobre a estrutura-atividade que permitirá sintetizar compostos chave desejados e ampliar o espectro de atividades biológicas.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Goiás (UEG) e CAPES pelas bolsas estudantis e auxílio financeiro destinados à pesquisa. À Professora Dra. Roberta Signini, pelos ensinamentos para escrita da revisão sistemática.

Referências Bibliográficas

1. Stefani, H. A.; *Introdução à química de compostos heterocíclicos*, 1a. ed., Grupo Gen-Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2009.
2. Sun, Y.-W.; Bei, Y.-M.; Wang, L.-Z.; A catalyst-free four-component domino reaction for the synthesis of functionalized

- 3-acyl-1,5-benzodiazepines. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 930. [[Crossref](#)]
3. Yin, L.; Wang, L.; Chemo-/regio-selective synthesis of 2-aryl-3-acetyl-2,4-dihydro-1H-5H-1,5-benzodiazepines using Lewis acid, CeCl₃·7H₂O. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 5935. [[Crossref](#)]
 4. Sobańska, A. W.; Zydek, G.; Włodno, P.; Brzezinska, E.; Comparative (Q)SAR analysis of benzodiazepine derivatives with different biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *89*, 147. [[Crossref](#)]
 5. Sternbach, L. H.; The benzodiazepine story. *Progress in Drug Research* **1979**, *22*, 229. [[Crossref](#)]
 6. Wick, J.; The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist* **2013**, *28*, 538. [[PubMed](#)]
 7. Soyka, M.; Treatment of benzodiazepine dependence. *New England Journal of Medicine* **2017**, *376*, 1147. [[Crossref](#)]
 8. Piccirillo, E.; Amaral, A. T.; Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. *Química Nova* **2018**, *41*, 662. [[Crossref](#)]
 9. Batlle, E.; Lizano, E.; Viñas, M.; Pujol, M. D.; Em *1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis*. Vašková, J.; Vaško, L., eds.; IntechOpen: London, 2018, cap. 5. [[Crossref](#)]
 10. Sun, Y.-W.; Wang, L.-Z.; One-pot synthesis of novel functionalized benzodiazepines via three-component or domino reactions. *New Journal of Chemistry* **2018**, *42*, 20032. [[Crossref](#)]
 11. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R.; Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 2777. [[Crossref](#)]
 12. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.; Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 2958. [[Crossref](#)]
 13. Nejadshafiee, V.; Naeimi, H.; Islami, M. R.; Sonochemical synthesis of library benzodiazepines using highly efficient molecular ionic liquid supported on Fe-MCM-41 nanocomposites as a recyclable catalyst. *Applied Organometallic Chemistry* **2019**, *33*, e5072. [[Crossref](#)]
 14. Radatz, C. S.; Silva, B. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Catalyst-free synthesis of benzodiazepines and benzimidazoles using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 4132. [[Crossref](#)]
 15. Maleki, A.; Firouzi-Haji, R.; Farahani, P.; Green Multicomponent Synthesis of Benzodiazepines in the Presence of CuFe₂O₄ as an Efficient Magnetically Recyclable Nanocatalyst under Solvent-Free Ball-Milling Conditions at Room Temperature. *Organic Chemistry Research* **2018**, *4*, 86. [[Crossref](#)]
 16. Liu, H.; Yu, H.; Ionic liquids for electrochemical energy storage devices applications. *Journal of Materials Science & Technology* **2019**, *35*, 674. [[Crossref](#)]
 17. Ghandi, K.; A Review of Ionic Liquids, Their Limits and Applications. *Green and Sustainable Chemistry* **2014**, *4*, 44. [[Link](#)]
 18. Naeimi, H.; Foroughi, H.; Efficient, environmentally benign, one-pot procedure for the synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives using *N*-methyl-2-pyrrolidonium hydrogen sulphate as an ionic liquid catalyst under solvent-free conditions. *Chinese Journal of Catalysis* **2015**, *36*, 734. [[Crossref](#)]
 19. Karimi-Jaberi, Z.; Hooshmandpour, A.; One-Pot Synthesis of 4-Substituted-1,5-Benzodiazepines Promoted by Tris (Hydrogensulfato) Boron. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2020**, *40*, 432. [[Crossref](#)]
 20. Verma, R.; Bhatia, R.; Singh, G.; Kumar, B.; Mehan, S.; Monga, V.; Design, synthesis and neuropharmacological evaluation of new 2,4-disubstituted-1,5-benzodiazepines as CNS active agents. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *101*, 104010. [[Crossref](#)]
 21. Mehrazar, M.; Hassankalhari, M.; Toolabi, M.; Goli, F.; Moghimi, S.; Nadri, H.; Bukhari, S. N. A.; Firoozpour, L.; Foroumadi, A.; Design and synthesis of benzodiazepine-1,2,3-triazole hybrid derivatives as selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Molecular Diversity* **2020**, *24*, 997. [[Crossref](#)]
 22. Nilkanth, P. R.; Ghorai, S. K.; Sathiyarayanan, A.; Dhawale, K.; Ahamad, T.; Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Synthesis and Evaluation of Anticonvulsant Activity of Some Schiff Bases of 7-Amino-1,3-dihydro-2H-1,4-Benzodiazepin-2-one Amine. *Chemistry & Biodiversity* **2020**, *17*, e2000342 [[Link](#)] [[PubMed](#)]
 23. Ferguson, L.; Bhakta, S.; Fox, K. R.; Wells, G.; Brucoli, F.; Synthesis and Biological Evaluation of a Novel C8-Pyrrolobenzodiazepine (PBD) Adenosine Conjugate. A Study on the Role of the PBD Ring in the Biological Activity of PBD-Conjugates. *Molecules* **2020**, *25*, 1243. [[Crossref](#)]
 24. Misra, A.; Kishore, D.; Verma, V. P.; Dubey, S.; Chander, S.; Gupta, N.; Bhagyawant, S.; Dwivedi, J.; Alothman, Z. A.; Wabaidur, S. M.; Sharma, S.; Synthesis, biological evaluation and molecular docking of pyrimidine and quinazoline derivatives of 1,5-benzodiazepine as potential anticancer agents. *Journal of King Saud University-Science* **2020**, *32*, 1486. [[Crossref](#)]
 25. Qneibi, M.; Jaradat, N.; Hawash, M.; Olgac, A.; Emwas, N.; Ortho versus Meta Chlorophenyl-2,3-Benzodiazepine Analogues: Synthesis, Molecular Modeling, and Biological Activity as AMPAR Antagonists. *ACS Omega* **2020**, *5*, 3588. [[Crossref](#)]
 26. Desai, N. C.; Joshi, S. B.; Synthesis and antimicrobial activity of some hybrid 2-aryl-4-(1-phenyl-3-(*p*-tolyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepine derivatives. *Indian Journal of Chemistry-Section B* **2020**, *59B*, 238. [[Link](#)]
 27. Hamed, O.; Fares, O.; Taleeb, S.; Adwan, G.; Saadeh, H.; Jodeh, S.; Algarra, M.; New Insights Towards 1,4-Benzodiazepines from Curcumin. Design, Synthesis and Antimicrobial Activities. *Medicinal Chemistry* **2020**, *16*, 1112. [[Crossref](#)]
 28. Toan, D. N.; Thanh, N. D.; Truong, M. X.; Thao, N. M.; Synthesis of some 1H-1,5-benzodiazepine Series Containing Chromene Ring from α,β -Unsaturated Ketones of 6-Acetyl-5-Hydroxy-4-Methylcoumarin. *Current Organic Synthesis* **2020**, *17*, 404. [[Crossref](#)]
 29. Verma, S.; Kumar, S.; Kumar, S.; Design, synthesis, computational and biological evaluation of new benzodiazepines as CNS agents. *Arabian Journal of Chemistry* **2020**, *13*, 863. [[Crossref](#)]
 30. Kendre, B. V.; Landge, M. G.; Bhusare, S. R.; Synthesis and biological evaluation of some novel pyrazole, isoxazole, benzoxazepine, benzothiazepine and benzodiazepine derivatives bearing an aryl sulfonate moiety as antimicrobial and anti-

- inflammatory agents. *Arabian Journal of Chemistry* **2019**, *12*, 2091. [Crossref]
31. Pang, Y. Lin, H.; Ou, C.; Cao, Y.; An, B.; Yan, J.; Li, X.; Design, synthesis, and biological evaluation of novel benzodiazepine derivatives as anticancer agents through inhibition of tubulin polymerization *in vitro* and *in vivo*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *182*, 111670. [Crossref]
 32. Jaafar, Z.; Chniti, S.; Sassi, A. B.; Dziri, H.; Marque, S.; Lecouvey, M.; Gharbi, R.; Msaddek, M.; Design and microwave-assisted synthesis of dimers of 1,5-benzodiazepine-1,2,3-triazole hybrids bearing alkyl/aryl spacers and their biological assessment. *Journal of Molecular Structure* **2019**, *1195*, 689. [Crossref]
 33. Misra, A.; Jain, S.; Kishore, D.; Dave, V.; Reddy, K. R.; Sadhu, V.; Dwivedi, J.; Sharma, S.; A facile one pot synthesis of novel pyrimidine derivatives of 1,5-benzodiazepines via domino reaction and their antibacterial evaluation. *Journal of Microbiological Methods* **2019**, *163*, 105648. [Crossref]
 34. Anil, S. M.; Shobith, R.; Kiran, K. R.; Swaroop, T. R.; Mallesha, N.; Sadashiva, M. P.; Facile synthesis of 1,4-benzodiazepine-2,5-diones and quinazolinones from amino acids as anti-tubercular agents. *New Journal of Chemistry* **2019**, *43*, 182. [Crossref]
 35. Ponduri, R.; Kumar, P.; Vadali, L. R.; Synthesis and Antimicrobial Activity of New Isoxazolyl Benzo[1,4] diazepine-5-one Derivatives. *Chemistry Select* **2018**, *3*, 10108. [Crossref]
 36. Kumar, M. M. K.; Mohan, T.; Mai, G. K.; Sangeeta, G. P. V.; Nagasree, K. P.; Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel 1,4-Benzodiazepine Derivatives as Potent Anti-Tubercular Agents. *Journal of Young Pharmacists* **2018**, *10*, 267. [Crossref]
 37. Misra, A.; Sharma, S.; Sharma, D.; Dubey, S.; Mishra, A.; Kishore, D.; Dwivedi, J.; Synthesis and molecular docking of pyrimidine incorporated novel analogue of 1,5-benzodiazepine as antibacterial agent. *Journal of Chemical Sciences* **2018**, *130*, 31. [Crossref]
 38. Sharma, A.; Kishore, D.; Singh, B.; An Expedient Method for the Synthesis of 1,2,4-Triazolone-fused 1,5-Benzodiazepine, 1,5-Benzoxazepine, and 1,5-Benzothiazepine Scaffolds: A Novel Seven-membered Ring System of Biological Interest. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2018**, *55*, 586. [Crossref]
 39. Annor-Gyamfi, J. K.; Jarrett, J. M.; Osaze, J. O.; Bialonska, D.; Whitted, C.; Palau, V. E.; Shilabin, A. G.; Synthesis and biological activity of fused tetracyclic Pyrrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepines. *Heliyon* **2018**, *4*, e00539. [Crossref]
 40. Sharp, P. P.; Garnier, J.-M.; Hatfaludi, T.; Xu, Z.; Segal, D.; Jarman, K. E.; Jousset, H.; Garnham, A.; Feutrell, J. T.; Cuzzupe, A.; Hall, P.; Taylor, S.; Walkley, C. R.; Tyler, D.; Dawson, M. A.; Czabotar, P.; Wilks, A. F.; Glaser, S.; Huang, D. C. S.; Burns, C. J.; Design, synthesis, and biological activity of 1,2,3-triazolobenzodiazepine BET bromodomain inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *8*, 1298. [Crossref]
 41. Wang, S.; Yang, J.; Li, X.; Liu, Z.; Wu, Y.; Si, G.; Tao, Y.; Zhao, N.; Hu, X.; Ma, Y.; Liu, G.; Discovery of 1,4-benzodiazepine-2,5-dione (BZD) derivatives as dual nucleotide binding oligomerization domain containing 1/2 (NOD1/NOD2) antagonists sensitizing paclitaxel (PTX) to suppress Lewis Lung Carcinoma (LLC) growth *in vivo*. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60*, 5162. [Crossref]
 42. Navin, P.; Sarvil, P.; Amit, P.; Divyesh, P.; Dhansukh, R.; Moo-Puc, R.; Rivera, G.; Synthesis and biological evaluation of newer 1,3,4-oxadiazoles incorporated with benzothiazepine and benzodiazepine moieties. *Zeitschrift für Naturforschung C* **2017**, *72*, 133. [Crossref]
 43. Reddy, D. R.; Ballante, F.; Zhou, N. J.; Marshall, G. R.; Design and synthesis of benzodiazepine analogs as isoform-selective human lysine deacetylase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *127*, 531. [Crossref]
 44. Singh, R. K.; Prasad, D. N.; Bhardwaj, T. R.; Design, synthesis and *in vitro* cytotoxicity study of benzodiazepine-mustard conjugates as potential brain anticancer agents. *Journal of Saudi Chemical Society* **2017**, *21*, S86. [Crossref]
 45. McMullan, M.; García-Bea, A.; Miranda-Azpiazu, P.; Callado, L. F.; Rozas, I.; Substituted conformationally restricted guanidine derivatives: Probing the α 2-adrenoceptors' binding pocket. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *123*, 48. [Crossref]
 46. Kalluraya, B.; Mallya, S.; Asma, Aparna, K.; Kaushik, B. R.; Synthesis and biological activity of some new triazolylbenzodiazepines. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **2016**, *26*, 121. [Link]
 47. Gaponov, A. A.; Zlenko, E. T.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Antypenko, O. M.; Tretiakov, S. V.; Palchikov, V. A.; Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and *in vivo* neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones. *Medicinal Chemistry Research* **2016**, *25*, 1768. [Crossref]
 48. Shankar, B.; Jalapathi, P.; Ramesh, M.; Kumar, A. K.; Ragavender, M.; Bharath, G.; Synthesis, antimicrobial evaluation, and docking studies of some novel benzofuran based analogues of chalcone and 1,4-benzodiazepine. *Russian Journal of General Chemistry* **2016**, *86*, 1711. [Crossref]
 49. An, Y.-S.; Hao, Z.-F.; Zhang, X.-J.; Wang, L.-Z.; Efficient Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of 1,5-Benzodiazepine Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Chemical Biology & Drug Design* **2016**, *88*, 110. [Crossref]
 50. Wang, L.-Z.; Li, X.-Q.; An, Y.-S. 1,5-Benzodiazepine derivatives as potential antimicrobial agents: design, synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 5497. [Crossref]
 51. Yu, Z.; Zhuang, C.; Wu, Y.; Guo, Z.; Li, J.; Dong, G.; Yao, J.; Sheng, C.; Miao, Z.; Zhang, W.; Design, synthesis and biological evaluation of sulfamide and triazole benzodiazepines as novel p53-MDM2 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences* **2014**, *15*, 15741. [Crossref]
 52. Chen, Y.; Le, V.; Xu, X.; Shao, X.; Liu, J.; Li, Z.; Discovery of novel 1,5-benzodiazepine-2,4-dione derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24*, 3948. [Crossref]
 53. Bhat, K. I.; Chauhan, M. K. S.; Kumar, A.; Kumar, P.; Synthesis, pharmacological, and biological screening of novel derivatives of benzodiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2014**, *51*, 1189. [Crossref]
 54. El-Subbagh, H. I.; Hassan, G. S.; El-Messery, S. M.; Al-Rashood,

- S. T.; Al-Omary, F. A. M.; Abulfadl, Y. S.; Shabayek, M. I.; Nonclassical antifolates, part 5. Benzodiazepine analogs as a new class of DHFR inhibitors: Synthesis, antitumor testing and molecular modeling study. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *74*, 234. [[Crossref](#)]
55. Chen, C.-Y.; Lee, P.-H.; Lin, Y.-Y.; Yu, W.-T.; Hu, W.-P.; Hsu, C.-C.; Lin, Y.-T.; Chang, L.-S.; Hsiao, C.-T.; Wang, J.-J.; Chung, M.-I.; Synthesis, DNA-binding abilities and anticancer activities of triazole-pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepines hybrid scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 6854. [[Crossref](#)]
56. Palanisamy, P.; Jennieffer, S. J.; Muthiah, P. T.; Kumaresan, S.; Synthesis, characterization, antimicrobial, anticancer, and antituberculosis activity of some new pyrazole, isoxazole, pyrimidine and benzodiazepine derivatives containing thiochromeno and benzothiepine moieties. *RSC Advances* **2013**, *3*, 19300. [[Crossref](#)]
57. Clark, R. L.; Clements, C. J.; Barrett, M. P.; Mackay, S. P.; Rathnam, R. P.; Owusu-Dapaah, G.; Spencer, J.; Huggan, J. K.; Identification and development of the 1,4-benzodiazepin-2-one and quinazoline-2,4-dione scaffolds as submicromolar inhibitors of HAT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20*, 6019. [[Crossref](#)]
58. Mohamed, L. W.; El-Yamany, M. F.; Design and synthesis of novel 1,4-benzodiazepine derivatives and their biological evaluation as cholinesterase inhibitors. *Archives of Pharmacal Research* **2012**, *35*, 1369. [[Crossref](#)]
59. Akbarzadeh, R.; Amanpour, T.; Soorki, A. A.; Bazgir, A.; Isocyanide-Based Five-Component Synthesis of 2-Aryl-2-(2,3,4,5-tetrahydro-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-3-yl) acetamides ($=\alpha$ -Aryl-2,3,4,5-tetrahydro-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepine-3-acetamides). *Helvetica Chimica Acta* **2012**, *95*, 483. [[Crossref](#)]
60. Kamal, A.; Srikanth, Y. V. V.; Ramaiah, M. J.; Khan, M. N. A.; Reddy, M. K.; Ashraf, M.; Lavanya, A.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M.; Synthesis, anticancer activity and apoptosis inducing ability of bisindole linked pyrrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepine conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 571. [[Crossref](#)]
61. Zhuang, C.; Miao, Z.; Zhu, L.; Zhang, Y. Guo, Z.; Yao, J.; Dong, G.; Wang, S.; Liu, Y.; Chen, H.; Sheng, C.; Zhang, W.; Synthesis and biological evaluation of thio-benzodiazepines as novel small molecule inhibitors of the p53-MDM2 protein-protein interaction. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 5654. [[Crossref](#)]
62. Qiao, Z.; Wang, W.; Wang, L.; Wen, D.; Zhao, Y.; Wang, Q.; Meng, Q.; Chen, G.; Wu, Y.; Zhou, H.; Design, synthesis, and biological evaluation of benzodiazepine-based SUMO-specific protease 1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 6389. [[Crossref](#)]
63. Spencer, J.; Rathnam, R. P.; Harvey, A. L.; Clements, C. J.; Clark, R. L.; Barrett, M. P.; Wong, P. E.; Male, L.; Coles, S. J.; Mackay, S. P.; Synthesis and biological evaluation of 1,4-benzodiazepin-2-ones with antitrypanosomal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 1802. [[Crossref](#)]
64. Matsuya, Y.; Katayanagi, H.; Ohdaira, T.; Wei, Z.-L.; Kondo, T.; Nemoto, H.; Novel 3,4-diazabenzotropone compounds (2,3-benzodiazepin-5-ones): synthesis, unique reactivity, and biological evaluation. *Organic Letters* **2009**, *11*, 1361. [[Crossref](#)]
65. Al-Hiari, Y. M.; Abu-Dahab, R.; El-Abadelah, M. M.; Heterocycles [h]-fused onto 4-oxoquinoline-3-carboxylic acid, Part VIII [1]. Convenient synthesis and antimicrobial properties of substituted hexahydro[1,4]diazepino[2,3-h]quinoline-9-carboxylic acid and its tetrahydroquino[7,8-b]benzodiazepine analog. *Molecules* **2008**, *13*, 2880. [[Crossref](#)]
66. Guandalini, L.; Cellai, C.; Laurenzana, A.; Scapecchi, S.; Paoletti, F.; Romanelli, M. N.; Design, synthesis and preliminary biological evaluation of new hydroxamate histone deacetylase inhibitors as potential antileukemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 5071. [[Crossref](#)]
67. Araújo, A. C.; Nicotra, F.; Airoldi, C.; Costa, B.; Giagnoni, G.; Fumagalli, P.; Cipolla, L.; Synthesis and Biological Evaluation of Novel Rigid 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Chimeric Scaffolds. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008*, 635. [[Crossref](#)]
68. Kumar, R.; Joshi, Y. C.; Synthesis and antimicrobial, antifungal and anthelmintic activities of 3H-1,5-benzodiazepine derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2008**, *73*, 937. [[Crossref](#)]
69. Kumar, R.; Joshi, Y. C.; Synthesis, spectral studies and biological activity of novel 3H-1,5-benzodiazepine derivatives. *Indian Journal of Chemistry* **2007**, *13*, 142. [[Link](#)]
70. Loudni, L.; Roche, J.; Potiron, V.; Clarhaut, J.; Bachmann, C.; Gesson, J.-P.; Tranoy-Opalinski, I.; Design, synthesis and biological evaluation of 1,4-benzodiazepine-2,5-dione-based HDAC inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 4819. [[Crossref](#)]
71. Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Reddy, K. L.; Devaiah, V.; Juvekar, A.; Sen, S.; Design, synthesis and biological activity of A-C8/C-C2-Linked 6-chloropurine-pyrrolobenzodiazepine hybrids as anticancer agents. *Letters in Drug Design & Discovery* **2007**, *4*, 596. [[Crossref](#)]
72. Masterson, L. A.; Croker, S. J.; Jenkins, T. C.; Howard, P. W.; Thurston, D. E.; Synthesis and biological evaluation of pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) C8 cyclic amine conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 901. [[Crossref](#)]
73. O'neil, I. A.; Thompson, S.; Kalindjian, S. B.; Jenkins, T. C.; The synthesis and biological activity of C2-fluorinated pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 7809. [[Crossref](#)]
74. Kamal, A.; Ramesh, G.; Laxman, N.; Ramulu, P.; Srinivas, O.; Neelima, K.; Kondapi, A. K.; Sreenu, V. B.; Nagarajaram, H. A.; Design, synthesis, and evaluation of new noncross-linking pyrrolobenzodiazepine dimers with efficient DNA binding ability and potent antitumor activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 4679. [[Crossref](#)]
75. Gregson, S. J.; Howard, P. W.; Barcella, S.; Nakamya, A.; Jenkins, T. C.; Kelland, L. R.; Thurston, D. E.; Effect of C2/C3-endo unsaturation on the cytotoxicity and DNA-binding reactivity of pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, *10*, 1849. [[Crossref](#)]

76. Hámori, T.; Solyom, S.; Berzsenyi, P.; Andrási, F.; Tarnawa, I.; Structural analogues of some highly active non-competitive AMPA antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, *10*, 899. [[Crossref](#)]
77. Baraldi, P. G.; Balboni, G.; Cacciari, B.; Guiotto, A.; Manfredini, S.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Thurston, D. E.; Howard, P. W.; Bianchi, N.; Rutigliano, C.; Mischiati, C.; Gambari, R.; Synthesis, *in vitro* antiproliferative activity, and DNA-binding properties of hybrid molecules containing pyrrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepine and minor-groove-binding oligopyrrole carriers. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42*, 5131. [[Crossref](#)]
78. Baraldi, P. G.; Cacciari, B.; Guiotto, A.; Leoni, A.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Mongelli, N.; Howard, P. W.; Thurston, D. E.; Bianchi, N.; Gambari, R.; Design, synthesis and biological activity of a pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD)-distamycin hybrid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, *8*, 3019. [[Crossref](#)]
79. Finizia, G.; Donati, D.; Pentassuffia, G.; Polinelli, S.; Tarzia, G.; Tranquillini, M. E.; Ursini, A.; Synthesis and Evaluation of 1,5-Benzodiazepines with Bridged Cycloalkyl Substituents at the N-1 Position as Potent and Selective CCK-B Ligands. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* **1998**, *331*, 41. [[Crossref](#)]
80. Chimirri, A.; Sarro, G. D.; Sarro, A. D.; Gitto, R.; Grasso, S.; Quartarone, S.; Zappala, M.; Giusti, P.; Libri, V.; Constanti, A.; Chapman, A. G.; 1-Aryl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-ones: Novel AMPA Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40*, 1258. [[Crossref](#)]
81. Finizia, G.; Donati, D.; Oliosi, B.; Tranquillini, M. E.; Ursini, A.; Synthesis and evaluation of novel 1,5-Benzodiazepines as potent and selective CCK-B ligands. Effect of the substitution of the N-5 phenyl with alkyl groups. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, *6*, 2957. [[Crossref](#)]
82. Zhang, W.; Liu, R.; Huang, Q.; Zhang, P.; Koehler, K. F.; Harris, B.; Skolnick, P.; Cook, J. M.; Syntheses of 5-thienyl and 5-furyl-substituted benzodiazepines: probes of the pharmacophore for benzodiazepine receptor agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, *30*, 483. [[Crossref](#)]
83. Baraldi, P. G.; Leoni, A.; Cacciari, B.; Manfredini, S.; Simoni, D.; Bergomi, M.; Menta, E.; Spinelli, S.; Synthesis and antitumor activity of a new class of pyrazolo[4,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4] diazepinone analogues of pyrrolo[1,4][2,1-*c*]benzodiazepines. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, 4329. [[Crossref](#)]
84. Poupaert, J. H.; Guiot, P.; Jacqmin, P.; Dumont, P.; Synthesis and biological evaluation of 7-chloro-1-trideuteriomethyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H*,5*H*)-dione (clobazam-d3). *European Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, *23*, 417. [[Crossref](#)]
85. Glamkowski, E. J.; Chiang, Y.; Tetracyclic benzodiazepines. 3. Synthesis of the 2,3-dihydro-1*H*-quino[1,8-*ab*][1,5] benzodiazepine ring system, and derivatives of potential biological interest. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1987**, *24*, 733. [[Crossref](#)]
86. Atwal, K. S.; Bergey, J. L.; Hedberg, A.; Moreland, S.; Synthesis and biological activity of novel calcium channel blockers: 2,5-dihydro-4-methyl-2-phenyl-1,5-benzothiazepine-3-carboxylic acid esters and 2,5-dihydro-4-methyl-2-phenyl-1,5-benzodiazepine-3-carboxylic acid esters. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30*, 635. [[Crossref](#)]
87. Meunier, B.; Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 69. [[Crossref](#)]
88. Abdallah, W.; Znati, M.; Regazzetti, A.; Dargere, D.; Laprevote, O.; Jannet, H. B.; Gharbi, R.; Synthesis of *S*-mono- and *S,O*-bis-1,2,3-triazole linked 1,5-benzodiazepine conjugates and evaluation of their cytotoxic, anti-tyrosinase, and anti-cholinesterase activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2017**, *192*, 835. [[Crossref](#)]
89. Saini, R. K.; Joshi, Y. C.; Joshi, P.; Solvent-free synthesis of some 1,5-benzothiazepines and benzodiazepines and their antibacterial activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2008**, *183*, 2181. [[Crossref](#)]
90. Peerzade, N. A.; Jadhav, S. Y.; Varpe, B. D.; Kulkarni, A. A.; Bhosale, R. B.; Green Synthesis, Molecular Docking, *In Silico* ADME and Biological Evaluation of Methoxy Substituted 1,5-Benzodiazepines as Potential Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antidiabetic Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2021**, *1*. [[Crossref](#)]
91. Chowdari, N. S.; Zhang, Y.; McDonald, I.; Johnson, W.; Langley, D. R.; Sivaprakasam, P.; Mate, R.; Huynh, T.; Kotapati, S.; Deshpande, M.; Pan, C.; Menezes, D.; Wang, Y.; Rao, C.; Sarma, G.; Warrack, B. M.; Rangan, V. S.; Sung, M.-C.; Cardarelli, P.; Deshpande, S.; Passmore, D.; Rampulla, R.; Mathur, A.; Borzilleri, R.; Rajpal, A.; Vite, G.; Gangwar, S.; Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Novel Tetrahydroisoquinolino Benzodiazepine Dimer Antitumor Agents and Their Application in Antibody–Drug Conjugates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63*, 13913. [[Crossref](#)]
92. Hawash, M.; Eid, A. M.; Jaradat, N.; Abualhasan, M.; Amer, J.; Zaid, A. N.; Draghmeh, S.; Daraghmeh, D.; Daraghmeh, H.; Shtayeh, T.; Sawaftah, H.; Mousa, A.; Synthesis and biological evaluation of benzodioxole derivatives as potential anticancer and antioxidant agents. *Heterocyclic Communications* **2020**, *26*, 157. [[Crossref](#)]
93. Kamal, A.; Reddy, M. K.; Ramaiah, M. J.; Rajender; Reddy, J. S.; Srikanth, Y. V. V.; Dastagiri, D.; Bharathi, E. V.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Sarma, P.; Pal-Bhadra, M.; Synthesis and biological evaluation of estradiol linked pyrrolo[2,1-*c*]-[1,4] benzodiazepine (PBD) conjugates as potential anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2011**, *19*, 2565. [[Crossref](#)]
94. Kamal, A.; Dastagiri, D.; Ramaiah, M. J.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Balakishan, G.; Sarma, P.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M.; Juvekar, A.; Sen, S.; Zingde, S.; Synthesis, anticancer activity and mitochondrial mediated apoptosis inducing ability of 2,5-diaryloxadiazole–pyrrolobenzodiazepine conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 6666. [[Crossref](#)]
95. Tardibono Jr., L. P.; Miller, M. J.; Synthesis and anticancer activity of new hydroxamic acid containing 1,4-benzodiazepines. *Organic Letters* **2009**, *11*, 1575. [[Crossref](#)]
96. Raghu, M.; Nagaraj, A.; Reddy, C. S.; Synthesis and biological evaluation of novel methylene-bis-[1,5]-benzodiazepines.

- Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, *45*, 1115. [[Crossref](#)]
97. Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Prabhakar, S.; Reddy, C. R.; Markandeya, N.; Reddy, K. L.; Devaiah, V.; Solid-phase synthesis of new pyrrolobenzodiazepine–chalcone conjugates: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 2434. [[Crossref](#)]
98. Araújo, A. C.; Nicotra, F.; Airoidi, C.; Costa, B.; Giagnoni, G.; Fumagalli, P.; Cipolla, L.; Synthesis and Biological Evaluation of Novel Rigid 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Chimeric Scaffolds. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008*, 635. [[Crossref](#)]
99. Anzini, M.; Canullo, L.; Braile, C.; Cappelli, A.; Gallelli, A.; Vomero, S.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Rizzo, M.; Collina, S.; Azzolina, O.; Sbacchi, M.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Synthesis, biological evaluation, and receptor docking simulations of 2-[(acylamino)ethyl]-1,4-benzodiazepines as κ -opioid receptor agonists endowed with antinociceptive and anti-amnesic activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46*, 3853. [[Crossref](#)]
100. Kumar, R.; Lown, J. W.; Design, synthesis and *in vitro* cytotoxicity studies of novel pyrrolo [2,1][1,4] benzodiazepine-glycosylated pyrrole and imidazole polyamide conjugates. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, *1*, 3327. [[Crossref](#)]
101. Timofeeva, M. N.; Panchenko, V. N.; Prikhod'ko, S. A.; Ayupov, A. B.; Larichev, Y. V.; Khan, N. A.; Jung, S. H.; Metal-organic frameworks as efficient catalytic systems for the synthesis of 1,5-benzodiazepines from 1,2-phenylenediamine and ketones. *Journal of Catalysis* **2017**, *354*, 128. [[Crossref](#)]