

Supporting Information

Design, Synthesis and Structure-Affinity Relationships of Regioisomeric *N*-Benzyl Alkyl Ether Piperazine Derivatives as Sigma-1 Receptor Ligands

Iman A. Moussa,^a Samuel D. Banister,^a Corinne Beinat,^a Nicolas Giboureau,^{b,c} Aaron J. Reynolds,^a Michael Kassiou,^{a,b,c}

^a School of Chemistry, University of Sydney, NSW 2006 Australia; ^b Brain and Mind Research Institute, Sydney, NSW 2050 Australia; ^c Discipline of Medical Radiation Sciences, University of Sydney, NSW 2006 Australia

Table of contents

Table S1. Off-target binding data for compounds 10-13 and 25-26	S2
---	----

Table S1. Selected central nervous system (CNS) receptors and transporters screened by NIMH PDSP.

Receptor	Compound K_i (nM)							
	10	11	12	13	25	26	27	28
α_{1A} adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
α_{1B} adrenergic	NA	6223	NA	NA	NA	NA	NA	NA
α_{1D} adrenergic	NA	ND	ND	ND	NA	NA	NA	>10000
α_{2A} adrenergic	NA	2209	NA	NA	NA	NA	NA	3699
α_{2B} adrenergic	ND	NA	NA	NA	1536	ND	ND	2686
α_{2C} adrenergic	580	ND	ND	ND	332	436	567	1107
β_1 adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
β_2 adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
B ₃ adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D ₁ dopamine	NA	NA	NA	NA	9193	NA	NA	NA
D ₂ dopamine	NA	5122	5782	2700	6005	4542	4868	NA
D ₃ dopamine	2789	1422	1660	1528	2650	1783	1140	2333
D ₄ dopamine	1110	342	605	773	716	603	555	757
D ₅ dopamine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
dopamine transporter	5646	ND	3046	ND	ND	ND	2756	ND
H ₁	800	571	646	1140	356	574	211	598
H ₂	>10000	4397	3012	2084	5389	2435	1167	7155
H ₃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
H ₄	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{1A}	883	806	373	2192	468	1720	3339	3251
5-HT _{1B}	NA	3956	6849	8860	NA	NA	NA	4255
5-HT _{1D}	ND	431	857	682	ND	ND	NA	ND
5-HT _{1E}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{2A}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{2B}	497	9.7	28	15	72	302	262	57
5-HT _{2C}	NA	NA	NA	NA	2377	NA	NA	NA
5-HT ₃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{5A}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT ₆	NA	>10000	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT ₇	NA	NA	NA	NA	3348	4616	NA	NA
5-HT transporter	2258	1949	1983	1982	7637	3432	1818	2797
M ₁ muscarinic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
M ₂ muscarinic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
M ₃ muscarinic	NA	>10000	NA	NA	1068	NA	NA	1469
M ₄ muscarinic	NA	>10000	NA	NA	8293	NA	NA	>10000
M ₅ muscarinic	NA	1893	NA	NA	2103	NA	NA	4642
norepinephrine transporter	288	NA	ND	ND	>10000	5380	3568	NA
δ opioid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
κ opioid	NA	2267	NA	NA	NA	NA	NA	NA
μ opioid	NA	2780	NA	4300	NA	NA	NA	NA
σ_1	5.2	198	16.3	2.7	37.1	80	10.6	488
σ_2	240	89	79.5	103	295	238	393	535

NA = primary assay < 50% inhibition at 10 μ M concentration; ND = not determined

Table S1 cont.

Receptor	Compound K_i (nM)							
	29	30	31	32	33	34	35	36
α_{1A} adrenergic	6121	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
α_{1B} adrenergic	ND	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
α_{1D} adrenergic	117	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
α_{2A} adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
α_{2B} adrenergic	ND	ND	2497	3876	NA	ND	ND	NA
α_{2C} adrenergic	398	NA	948	891	1327	1792	830	485
β_1 adrenergic	NA	NA	NA	NA	>10000	NA	>10000	NA
β_2 adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
B ₃ adrenergic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D ₁ dopamine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D ₂ dopamine	2281	NA	NA	2977	NA	NA	2920	NA
D ₃ dopamine	1527	1681	3447	916	3422	4987	898	1394
D ₄ dopamine	860	1840	783	706	1423	1080	911	2221
D ₅ dopamine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	NA
dopamine transporter	ND	ND	2709	ND	3590	ND	ND	ND
H ₁	357	160	1072	929	674	722	1792	353
H ₂	1079	1662	5021	617	1880	5921	500	760
H ₃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
H ₄	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{1A}	469	2439	2458	774	4722	3383	599	3300
5-HT _{1B}	4799	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{1D}	ND	NA	NA	ND	5140	ND	ND	ND
5-HT _{1E}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{2A}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{2B}	244	96	116	259	655	184	188	232
5-HT _{2C}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT ₃	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT _{5A}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT ₆	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-HT ₇	4139	NA	3556	3371	NA	NA	3822	NA
5-HT transporter	6874	6738	3749	>10000	4476	6703	2641	1465
M ₁ muscarinic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
M ₂ muscarinic	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
M ₃ muscarinic	NA	NA	615	NA	NA	NA	NA	NA
M ₄ muscarinic	NA	NA	>10000	NA	NA	NA	NA	NA
M ₅ muscarinic	NA	NA	2686	NA	NA	NA	NA	NA
norepinephrine transporter	NA	>10000	NA	NA	>10000	NA	NA	5515
δ opioid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
κ opioid	NA	NA	1017	NA	NA	NA	NA	NA
μ opioid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
σ_1	49.7	2.6	79	177	53.8	9.1	232	14.7
σ_2	292	486	778	1919	2401	542	2371	752

NA = primary assay < 50% inhibition at 10 μ M concentration; ND = not determined