



Л. М. Іванець, ORCID: 0000-0003-1377-8025
М. П. Попович, ORCID: 0009-0007-8302-9747

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ЛІКОПОДІБНОСТІ МОЛЕКУЛ ГІДРАЗИДІВ О,О-ДІАРИЛТІОФОСФОРНИХ КИСЛОТ МЕТОДАМИ *IN SILICO*

Вступ. Для прогнозування біологічної активності нових сполук краще використовувати обчислювальні методи, порівняно з традиційними експериментальними дослідженнями. Це здешевлює розроблення і скорочує час випуску нових ліків на ринок, усуває потребу тестування на тваринах тощо. На відміну від добре описаних у літературі гідрозидів ароматичного та карбонового рядів, фосфоровмісні гідрозиди досі не ставали об'єктом систематичних віртуальних досліджень. Це зумовлює актуальність застосування *in silico* методів щодо гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот. Такий підхід, підкріплений потужною базою сучасного органічного синтезу, відкриває нові перспективи для цілеспрямованого створення високоефективних лікарських засобів.

Мета дослідження – за допомогою вебресурсів вивчити фізико-хімічні параметри молекул гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот і спрогнозувати лікоподібність цих сполук.

Методи дослідження. Були використані безкоштовні програмні пакети SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/>).

Результати й обговорення. Прогноз біодоступності досліджуваних сполук було здійснено із використанням правил Ліпінського та Вебера. За всіма критеріями значення потрапили в допустимі межі (молекулярна маса, рівень ліофільності, кількість атомів Гідрогену акцепторів Н-зв'язку, кількість атомів Гідрогену донорів Н-зв'язку, кількість зв'язків, що обертаються, площа доступної поверхні молекули). Тестовані сполуки також «пройшли» фільтри лікоподібності Гоше: коефіцієнт розподілу, молекулярна маса, молярна рефракція і загальна кількість атомів. Прогнозуючи пероральну біодоступність, ураховано такі фізико-хімічні властивості молекул гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот, як: ліпофільність, розмір, полярність, нерозчинність, гнучкість і ненасиченість зв'язків. В оптимальній діалозон потрапили всі параметри, за винятком ненасиченості зв'язків. Це не виключає високої біодоступності сполук у разі перорального прийому.

Висновки. Методами *in silico* доведено, що фізико-хімічні параметри 7 досліджених гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот відповідають критеріям лікоподібності Ліпінського, Вебера і Гоше.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідрозиди О,О-діарилтіофосфорних кислот; лікоподібність; фізико-хімічні параметри молекул; *in silico*.

ВСТУП. Об'єктами запропонованого дослідження є раніше синтезовані гідрозиди О,О-діарилтіофосфорних кислот, які вже продемонстрували здатність стимулювати ріст рослин [1].

Висока синтетична варіативність цих сполук дозволяє розглядати їх як перспективні об'єкти для прогнозування фармакологічної дії [2; 3]. Підтвердження характеристик лікоподібності (*drug-likeness*) за допомогою *in silico* моделювання відкриває шлях до прецизійної модифікації структури. Зокрема, варіювання замісників у молекулах гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот дає змогу проводити спрямований дизайн аналогів із покращеними фармакокінетичними параметрами [4].

Комп'ютерні обчислювальні методи значно здешевлюють і спрощують трудомісткий процес пошуку біологічно-активних речовин, а також зводять до мінімуму потреби в тестуванні на тваринах [5; 6]. Для встановлення прогностичної цінності гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот як потенційних лікарських засобів на першому етапі було проведено детальне дослідження фізико-хімічних дескрипторів їхніх молекул.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Об'єкти нашого дослідження – це сім раніше синтезованих сполук гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот:

- 1 – незаміщений гідрозид О,О-дифенілтіофосфорної кислоти, $(C_6H_5O)_2PSNHNH_2$;
- 2 – *p*- CH_3 -заміщений гідрозид О,О-дифенілтіофосфорної кислоти $(C_6H_4(CH_3)O)_2PSNHNH_2$;

3 – *p*-CH₃; *p*-CH₃-заміщений гідрозид *O,O*-дифенілтіофосфорної кислоти (C₆H₄(CH₃)O)(C₆H₄(CH₃)O)PSNHNH₂;

4 – *m*-CH₃; *m*-CH₃-заміщений гідрозид *O,O*-дифенілтіофосфорної кислоти (C₆H₄(CH₃)O)(C₆H₄(CH₃)O)PSNHNH₂;

5 – *p*-Cl-заміщений гідрозид *O,O*-дифенілтіофосфорної кислоти (C₆H₄ClO)(C₆H₅O)PSNHNH₂;

6 – *p*-Cl; *p*-Cl-заміщений гідрозид *O,O*-дифенілтіофосфорної кислоти (C₆H₄ClO)(C₆H₄ClO)PSNHNH₂;

7 – *m*-Cl; *m*-Cl-заміщений гідрозид *O,O*-дифенілтіофосфорної кислоти (C₆H₄ClO)(C₆H₄ClO)PSNHNH₂.

Вебресурси SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) і pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/>) приймають на вхід молекулярні структури у форматах SMILES. Результати повертаються у вигляді таблиць, діаграм тощо; їх можна завантажити у вигляді CSV файлів [7].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Оцінка пероральної біодоступності досліджуваних об'єктів базувалася на верифікації їх відповідності дескрипторним фільтрам Ліпінського та Вебера. Згідно із цими критеріями, перспективність молекул як потенційних лікарських засобів визначається балансом таких показників, як молекулярна маса, ліпофільність, кількість донорів та акцепторів водневих зв'язків, а також топологічна полярна площа поверхні молекули та кількість ротаційних зв'язків [8]. Узагальнені результати розрахунків, отримані за допомогою онлайн-сервісів SwissADME та pkCSM, наведено в таблиці 1.

Ключовим дескриптором, що визначає здатність сполук до пасивної дифузії крізь

ліпідні біомембрани, є ліпофільність, виражена через коефіцієнт розподілу (log P). Цей показник також може спрогнозувати потенційну біокумуляцію сполук. Отримані дані свідчать про виражену спорідненість досліджуваних гідрозидів до неполярних органічних фаз. Крім фармакокінетичного профілю, показник ліпофільності молекул слугує індикатором потенційної екоотоксичності: сполуки з високим значенням Log P можуть бути токсичними, оскільки вони здатні накопичуватися в жировій тканині та перебувати в організмі тривалий час. Натомість середні значення log P, встановлені для досліджуваних сполук, указують на баланс між проникністю та швидкістю виведення з організму нирками та іншими вивідними системами [9].

Розрахунки, проведені за обома програмами, виявилися релевантними та взаємодоповнювальними. Незначні розбіжності зафіксовані лише у значеннях коефіцієнтів розподілу, тоді як параметри топологічної полярної поверхні молекул були більш детально верифіковані інструментарієм pkCSM. Попри ці варіації, усі розраховані показники знаходяться в межах допустимих діапазонів. Отримані дані підтверджують повну відповідність досліджуваних сполук критеріям Ліпінського та Вебера, що вказує на їх високу прогностичну біодоступність.

Для поглибленого оцінювання відповідності досліджуваних сполук критеріям лікоподібності було додатково застосовано фільтри Гоше. Вони дещо деталізують структурні вимоги до молекул, включаючи такі параметри, як молярна рефракція і загальна кількість атомів. Обчислена молярна рефракція сполук варіює в межах 75,22 – 85,24 (за допустимих 40–130). Загальна кількість атомів

Таблиця 1 – Значення параметрів біодоступності гідрозидів *O,O*-діарилтіофосфорних кислот

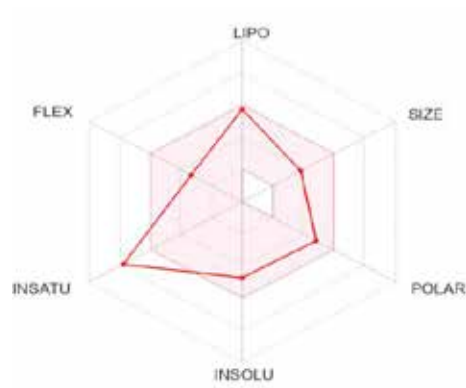
| № сполук | Молекулярна маса (MW), г/моль | | Ліпофільність Log P | | Кількість акцепторів водневого зв'язку | | Кількість донорів водневого зв'язку | | Кількість зв'язків, що обертаються (RotB) | | Площа полярної поверхні молекули (TPSA), Å ² | |
|---|-------------------------------|--------|---------------------|--------|--|--------|-------------------------------------|--------|---|--------|---|--------|
| | Swiss ADME | pk CSM | Swiss ADME | pk CSM | Swiss ADME | pk CSM | Swiss ADME | pk CSM | Swiss ADME | pk CSM | Swiss ADME | pk CSM |
| 1 | 280,28 | 280,29 | 2,62 | 2,83 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 110,92 |
| 2 | 294,31 | 294,32 | 3,09 | 3,14 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 117,29 |
| 3 | 308,34 | 308,34 | 3,37 | 3,45 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 123,65 |
| 4 | 308,34 | 308,34 | 3,40 | 3,45 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 123,65 |
| 5 | 314,73 | 314,73 | 3,29 | 3,48 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 121,23 |
| 6 | 349,17 | 349,18 | 3,73 | 4,14 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 131,53 |
| 7 | 349,17 | 349,18 | 3,80 | 4,14 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 5 | 98,41 | 131,53 |
| Максимально допустимі значення критеріїв | | | | | | | | | | | | |
| | 500 | | 5,6 | | 10 | | 5 | | ≤10 | | 140 | |



Сполука 1



Сполука 2



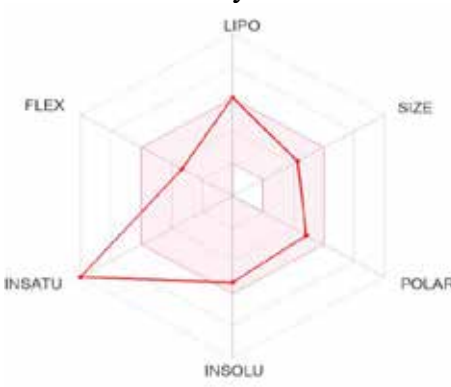
Сполука 3



Сполука 4



Сполука 5



Сполука 6



Сполука 7

Рис. 1. Радарні діаграми біодоступності гідразидів *O,O*-діарилтіофосфорних кислот із використанням програми SwissADME

становить 30–32 (за допустимих 20–70). Отже, весь ряд досліджуваних гідразидів *O,O*-діарилтіофосфорних кислот відповідає правилам Ліпінського, Вебера і Гоше.

Візуалізацію багатофакторного профілю досліджуваних сполук було реалізовано за допомогою радарних діаграм (Bioavailability Radars) у програмі SwissADME (рис. 1). Вони інтегрують шість ключових фізико-хімічних параметрів молекул: ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), нерозчинність (INSOLU), гнучкість (FLEX) і насиченість (INSATU). Рожевим кольором на діаграмах виділено зону оптимуму («вікно біодоступності»):

1. LIPO: XLOGP3 від $-0,7$ до $+5,0$;
2. SIZE: молекулярна маса від 150 до 500 г/моль;
3. POLAR: TPSA від 20 до 130 \AA^2 ;
4. INSOLU: $\log S$ від -6 до 0;
5. FLEX: кількість поворотних зв'язків від 0 до 9;
6. INSATU: частка Карбону в sp^3 -гібридації від 0,25 до 1.

Повне потрапляння графічного профілю сполуки в цю область свідчить про її високий потенціал для перорального застосування.

Біодоступність сполук за перорального прийому висока, якщо всі точки червоної лінії знаходяться у світло-рожевому шестикутнику. Проте один параметр (ненасиченості INSATU) відхиляється від необхідної гексагональної межі, особливо для сполук 1; 2; 5–7. Якщо решта 5 параметрів потрапляють в оптимальний діапазон, це свідчить про те, що сполуки мають хороші властивості, пов'язані з їх ліпофільністю, розміром, полярністю, розчинністю та гнучкістю. Відхилення одного параметра не виключає біодоступності цих сполук у разі перорального прийому. Показник синтетичної доступності становить 3,4–3,5 за 10-бальною шкалою. Це означає, що синтезувати сполуки буде неважко. Крім того, сполуки не відхиляються за жодним критерієм Ліпінського і Вебера. Тому гідразиди *O,O*-діарилтіофосфорних кислот можуть вважатися перспективними сполуками для подальших досліджень.

ВИСНОВКИ. Перевірено відповідності фізико-хімічних параметрів досліджуваних

гідразидів *O,O*-діарилтіофосфорних кислот критеріям лікоподібності Ліпінського, Вебера і Гоше за допомогою програм SwissADME і pkCSM. На підставі отриманих результатів зазначені сполуки можна вважати перспективними для подальших ADME/Tox і докінгових досліджень.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: Дослідження було проведено без фінансової підтримки.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Л. М. Іванець – Концептуалізація; Методологія; Написання – Рецензування та редагування. М. П. Попович: Написання – Оригінал чернетки; Візуалізація.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ: Первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту “GAIDeT” (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування, та перекладу. Для цього використовувався Gemini 1.5. Усі результати, отримані за допомогою цього інструмента, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Popovych, M. (2025). In silico study of biological activity in the series of O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazides. Qualifying master's thesis. I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. Ternopil [in Ukrainian].
2. Maddirala, S. K., & Pratap, N. (2022). A research on synthesis and formulation of heterocyclic analogs towards potential inhibitors in nitrogen and sulphur compounds. *AIJREAS*, 7 (9), 14.
3. Caminade, A. M. (2025). Sensitive chemical and biological sensors based on phosphorus dendrimers. *Polymers*, 17 (12), 1591. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym17121591>.
4. Gomha, S. M., Abolibda, T. Z., Alruwaili, A. H., et al. (2024). Efficient green synthesis of hydrazide derivatives using L-Proline: Structural characterization, anticancer activity, and molecular docking studies. *Catalysts*, 14 (8), 489. DOI: <https://doi.org/10.3390/catal14080489>.
5. Chang, Y., Hawkins, B. A., Du, J. J., Groundwater, P. W., Hibbs, D. E., & Lai, F. (2023). A guide to in silico drug design. *Pharmaceutics*, 15 (1), 49. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>.
6. Zahrychuk, O. H., Matiashchuk, Yu. O., Korzhovska, V. V., et al. (2024). Using in silico research methods to predict pharmacokinetic properties and search for biologically active substances. *Farmatsevtychnyi chasopys*, (3), 53–67. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14868> [in Ukrainian].
7. Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (9), 4066–4072. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
8. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
9. Ghanbarzadeh, S., & Valizadeh, H. (2020). The importance of physicochemical properties in drug discovery and development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109 (11), 3227–3235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.07.027>.

Адреса для листування: ivanec@tdmu.edu.ua

L. M. Ivanets, M. P. Popovych

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

IN SILICO STUDY OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND DRUG-LIKENESS OF O,O-DIARYLTHIOPHOSPHORIC ACID HYDRAZIDE MOLECULES

Summary

Introduction. To predict the biological activity of novel compounds, computational methods are preferable to traditional experimental studies. This reduces development costs, shortens the time-to-market for new drugs, and eliminates the need for animal testing. In contrast to the well-documented carboxylic and aromatic hydrazides, phosphorus-containing hydrazides have not yet been the subject of systematic virtual screening. This highlights the relevance of applying in silico methods to O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazides. Such an approach, supported by the robust framework of modern organic synthesis, opens new avenues for the rational design of highly potent pharmaceutical agents.

The aim of the study – to evaluate the physicochemical parameters of O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazide molecules using web-based resources and to predict the drug-likeness of these compounds.

Research Methods. Open-source software packages SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) and pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/>) were used.

Results and Discussion. The bioavailability of the studied compounds was predicted using Lipinski's and Veber's rules. All parameters were within the acceptable limits (molecular weight, lipophilicity, number of Hydrogen bond acceptors, number of Hydrogen bond donors, number of rotatable bonds, and topological polar surface area). The tested compounds also passed Ghose's drug-likeness filters, including the partition coefficient, molecular weight, molar refractivity, and total number of atoms. In predicting oral bioavailability, we considered the following physicochemical properties of the O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazide molecules: lipophilicity, size, polarity, insolubility, flexibility, and unsaturation. All parameters fell within the optimal range, except for unsaturation. This, however, does not preclude high oral bioavailability of the compounds.

Conclusions. Using in silico methods, it has been proven that the physicochemical parameters of the 7 studied O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazides meet the Lipinski, Veber, and Ghose drug-likeness criteria.

KEY WORDS: O,O-diarylthiophosphoric acid hydrazides; drug-likeness; molecular physicochemical parameters; in silico.

Дата першого надходження статті до видання: 26.01.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 29.02.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 28.04.2026