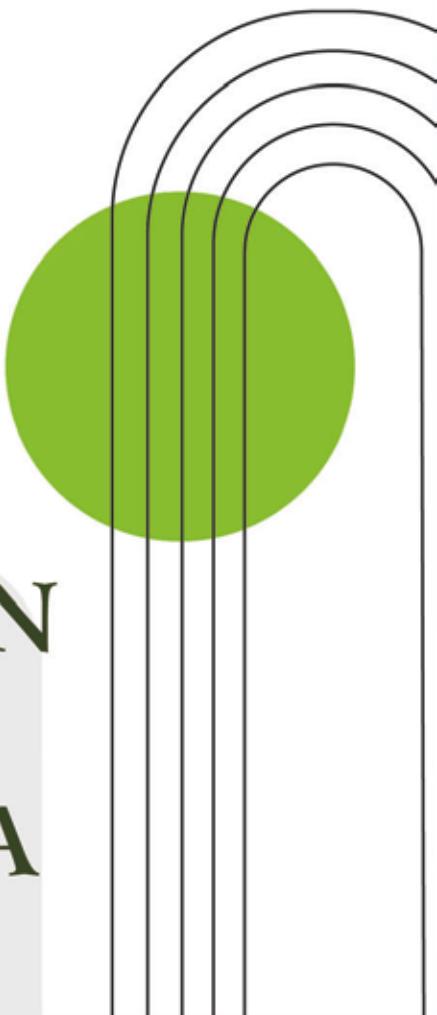




INVESTIGACIONES EN FACULTADES DE INGENIERÍA DEL NOA



FACULTAD DE
CIENCIAS FORESTALES
Ing. Néstor René Ledesma



Facultad de Ciencias
Exactas y Tecnologías



INVESTIGACIONES EN FACULTADES DE INGENIERÍA DEL NOA

ISSN:1853-6662

Número 10

Diciembre de 2024

PROPIEDAD:

Esta publicación es propiedad del Consejo de Decanos de Ingeniería del NOA (CODINOA)

PUBLICACIÓN Y COMPAGINACIÓN:

Secretaría de Investigación y Posgrado -
Editorial Científica Universitaria - Universidad
Nacional de Catamarca - Av. Belgrano N° 300
Edif. Pab. Variante I - 2do. Piso - Predio
Universitario. C. P. 4700 - San Fernando del
Valle de Catamarca - Catamarca - República
Argentina.

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN:

María Noelia Ariza (Editorial Científica Universitaria)
Juan José Salas (Editorial Científica Universitaria)
Guillermo Blanco

AUTORIDADES DE CODINOA

Facultad de Tecnología y Ciencias Aplicadas - Universidad Nacional de Catamarca

Ingeniero Agrimensor Carlos Humberto Savio

Facultad de Ingeniería - Universidad Nacional de Jujuy

Ingeniero Informático Luis Alejandro Vargas

Facultad de Ingeniería - Universidad Nacional de Salta

Ingeniero en Construcciones Héctor Raúl Casado

Facultad de Ciencias Exactas y Tecnologías - Universidad Nacional de Santiago del Estero

Ingeniero Vial Pedro Juvenal Basualdo

Facultad de Agronomía y Agroindustrias - Universidad Nacional de Santiago del Estero

Doctora Ingeniera en Industrias Agrícolas y Alimentarias Myriam Elizabeth Villarreal

Facultad de Ciencias Forestales - Universidad Nacional de Santiago del Estero

Doctor Ingeniero en Industrias Forestales Juan Carlos Medina

Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología - Universidad Nacional de Tucumán

Doctor Ingeniero Electricista Miguel Ángel Cabrera

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR RESPONSABLE:

Martha Susana Cañas

ASISTENTES DE EDICIÓN:

Paola Inés Beltramini

María Isabel Korzeniewski

Ivanna Maricruz Lazarte

Andreana Sergio Cañas

COMITÉ CIENTÍFICO EVALUADOR

Alvis Rojas, Hernán Luis	Herrera, Walter Edgardo
Aramburu, Víctor Miguel	Korzeniewski, María Isabel
Aranda, Marcos Darío	Lazarte, Ivanna Maricruz
Arrua, Eva Carolina	Ledesma, Ana Estela
Auvieux, Nicolás Guillermo	Lencina, Agustina Inés
Barrera, María Alejandra	Lobo, Ada Patricia
Barrionuevo, Omar T.	Lobo Maza, Flavia Emilia
Beltramini, Paola Inés	López, Gloria del Valle
Benac, María José	Luque, Víctor Hugo del Valle
Bevacqua, Cristian Ignacio	Machin Ferrero, Lucas Maximiliano
Blundo, Cecilia	Manzano, Eduardo R.
Cadena, Carlos Alberto	Medina, Liliana Mabel
Cañas, Martha Susana	Montivero, Marcela Elizabeth
Carabús, Olga Nélida	Navarro, Silvia Inés del Valle
Cavallo, María José	Nieva, Nancy Eugenia
Carnevale, Matías Emanuel	Nieva, Enrique Nicolás
Cheeín de Auat, Nori	Ocampo, Alejandra Irupé
Cisternas, Miriam Ysabel	Orce, Ingrid Georgina
Comelli, Nieves Carolina	Ortiz, Erlinda del Valle
Del Prado, Ana	Pajot, Hipólito
Diez, Patricia Alejandra	Paz Zanini, Verónica Irene
Doria, María Vanesa	Podazza, Griselda
Falagüerra, Tomás	Pérez, Hugo Alejandro
Fidelis Marinho, Claudia	Pucheta, Julián Antonio
Flores, Carola Victoria	Quiroga, Viviana del Valle
Fuentes, Ana Silvina	Ramos, Ramón Julio Argentino
Furque, Gabriela	Rodríguez, María Rosa
Gallina, Sergio Hilario	Rodriguez, Sergio Antonio
Gallo, Humberto Gabriel	Salas, Liliana Beatriz
Giuliano Raimondi, Gabriela María del Carmen	Saluzzo, Luciana
Giunta, Sandra Adriana	Salvador, Ricardo Pablo
Gómez, José Ismael	Santapaola, Julia Eleonora
Gómez, Sofía Gabriela	Serra, Malvina
Gómez Kamenopolsky, Patricia Elizabeth	Tálamo, Esteban
Gómez López, María de los Ángeles	Torres, Fernando
Guillén, Federico Nicolás	Trillo, Cecilia
Gutiérrez Cacciabue, Dolores	Vilallonga, Gabriel Domingo
Hernández, Juan Martín	Zapata, María Cecilia
Herrera, Carlos Gabriel Rosa	Zutara, María Silvina

INDICE

AMBIENTE

Análisis de cloratos en aguas de riego, del departamento Banda, Santiago del Estero Ramos, Martín E.; Acosta, Carina A.; González Crevillén, Agustín	15
Comparación de la huella de carbono del biometano bovino y el gas natural en la movilidad de pasajeros. Una perspectiva ambiental Almaraz, Agustín; Ferraro, Santiago; Machin Ferrero, Lucas M.; Mele, Fernando D.	23
Comprender las características sonoras de entornos rurales y urbanos: un enfoque bioacústico en las Yungas tucumanas Diaz, Walter; Gomez Marigliano, Ana; Vázquez, Juan.; Corrales Chahar, Fernanda	33
Diseño óptimo de cadenas de suministros de biometano. Caso de estudio provincial (Tucumán) Ferraro, Santiago; Almaraz, Agustín; Machin Ferrero, Lucas M.; Mele, Fernando D.	41
Estimación de la huella hídrica de una cervecería artesanal de la ciudad de Salta: hacia un uso eficiente del agua Mainardi-Remis, Juan M.; Murillo, María A.; Gutiérrez-Cacciabue, Dolores	53
La huella hídrica como indicador de sustentabilidad de un proceso de obtención de carbonato de litio (Li_2CO_3) de salmueras: un estudio preliminar Maccario-Massino, María E.; Gutiérrez, Juan P.; Gutiérrez-Cacciabue, Dolores	65
Nidos de hormigas cortadoras (Formicidae: Myrmicinae) en remanentes de bosque en el centro oeste de Santiago del Estero Hurtado-Ferraté, Sara M.; Monmany Garzia, Ana C.; Gómez, Deborah M.; Garavaglia, Agustina L.; Mancilla Trejo, María A.; Fuster, Andrea	75
Tratamiento de láminas delgadas de polietileno con diferentes agentes de degradación Alonso, María S.; Madregal, Sergio O.; Burgos, Lía M.; Escalier, Víctor I.; Viturro, Carmen I.	85

CIENCIAS BÁSICAS DE INGENIERÍA

Análisis y simulación de un modelo matemático simple de neurona Camazano, María I.; Gramajo, María E.; Real, Silvina C.; Saavedra Fresia, Cecilia E.; Lucianna, Facundo A.	95
---	----

Definición de la altura de operación para el secado de soja en lecho fluidizado cónico tridimensional Salcedo, Gustavo A.; Tarifa, Enrique E.; Lescano, Lara V.; Juárez, Inés A.; Coronel, Eve L.	103
Fluidodinámica del lecho fluidizado cónico tridimensional con soja en función de la temperatura y la humedad Salcedo, Gustavo A.; Tarifa, Enrique E.; Lescano, Lara V.; Tkachuk, Vladimiro N.; Coronel, Eve L.	111
Respuesta de la membrana lipídica de diferente composición y estado de fase a poliaminas de plantas Arias, Juan M.; Disalvo, Edgardo A.; Pérez, Hugo A.	119

CIENCIAS DE LA TIERRA

Aspectos relevantes hidrológicos en un año húmedo del río Salado en la provincia de Santiago del Estero Olmos, Luis; Prieto Villarroya, Jorge; Darelli, Matías; López, Mauricio; Pilán, María	129
Caracterización de las sequías en la provincia de Tucumán Comba, Aníbal	141
Caracterización de materia orgánica natural en un río serrano de Córdoba y su relevancia en el proceso de potabilización Medina, Analía; Ledesma, Ana; Herrera, Elisa; León, José	151
Caracterización del departamento Pomán mediante teledetección: herramientas de planificación territorial y desarrollo sostenible Serra, Malvina; Carrizo, Ramón A.; Castro, Félix A.; Lamas, Cinthia A.; Savio, Marcelo E.; Ortiz, Erlinda del V.; Montivero, Marcela E.	159
Estimación del flujo subterráneo transversal proveniente del faldeo occidental de la Sierra de Ambato, Salar de Pipanaco, Catamarca Tálamo, Esteban	167
Estudio de erosión y sedimentación en el río de las Vueltas para optimización del diseño de obras de aprovechamiento hidroeléctrico Farias, Héctor D.; Prieto Villarroya, Jorge; Álvarez, Juan; Reuter, Alfredo	173
Procesamiento interferométrico de productos de franja ancha del sensor Sentinel-1 Gutiérrez, Carlos A.; Balbarani, Sebastian; Goldar, Eduardo.	183

COMPUTACIÓN E INFORMÁTICA

Implementación de un repositorio digital mediante DSpace como sistema web para la gestión del conocimiento

Scaglione, Sebastian I.; Lopez Gustavo; Rios, Miriam 193

FORESTAL, AGRONOMÍA Y ALIMENTOS

Análisis de protocolos de extracción de ADN para detectar eventos transgénicos en alfalfa (*Medicago sativa L.*)

Paz, Florencia A.; Parellada, Eduardo A.; Cornacchione, Mónica V.; Palma, Gustavo A.; Coria, María S. 211

Calidad microbiológica de leche y leche de cabra cruda y pasteurizada de productores locales en la provincia de Jujuy

Zutara, María S.; Morales, Julieta; Maita, Pablo S.; Giunta, Sandra A.; Luna Pizarro, Patricia 223

Comparación de variables de crecimiento de tres biotipos de *Amaranthus hybridus L.* en Santiago del Estero

Torres, Valeria S.; Olivera, Nair A.; Ochoa, María del C.; Grimaldi, Pablo A.; Céspedes, Fernando N. ..231

Diversidad y etnobotánica de plantas parásitas en la flora de Santiago del Estero, Argentina

Palacio, Manuel O.; Roger, Enrique 241

Efecto del tipo de corte y radiación UV-C sobre compuestos con actividad antioxidante de zanahorias de la variedad Chantenay

Gutiérrez, Diego R., Ruiz, Silvana, Benites, Federico, Rodríguez, Silvia del C. 255

Exploración del uso de extractos de *Vachellia aroma* de Santiago del Estero. Evaluación de su potencial farmacológico

Paez, Kemuel P.; Carreras, Rocío; Sueiro, Erika Y.; Alcaide, Mercedes; Castelli, Victoria; López, Silvia N.; Hollmann, Axel; Cutró, Andrea C. 263

Identificación de cepas nativas de *Trichoderma spp.* asociadas a suelos forestales de *Neltuma alba* en Santiago del Estero

Godoy, Andrea S.; Ledesma, Dominga V.; Coria, María S.; Ewens, Mauricio; Garnica, Carla M.; Parra, María V. 275

Preferencias y posibles formas de consumo del zapallo anco elaborado como vegetal mínimamente procesado

Benites, Julio F.; Gutiérrez, Diego R.; Rodríguez, Silvia del C. 283

Relevamiento de artrópodos en nuevas variedades de algodón (*Gossypium hirsutum*), en Santiago del Estero, campaña 2021/22

Maldonado, Cristian G.; Ceraolo, Agustín; Lozano Coronel, Anabell A.291

Utilización de polímeros naturales para el diseño de biopelículas en bioempaque

Chaves Vilardi, Consuelo; Hero, Johan S.; Sineli, Pedro E.; Morales, Andrés H.; Romero, Cintia M.299

GESTIÓN DE LA EDUCACIÓN EN INGENIERÍA

Aplicación pedagógica del Chat GPT en el aula de Inglés para Ingenierías

Gómez, Sofía G.; Gordillo, Eugenia G.; Coronel, Rafael E.311

Competencias docentes autopercibidas y las implicancias en una planificación de formación continua del docente

Reyes, Elsa; José, Gustavo A.; Auvieux, Nicolás G.; Soria, Marcos E.G.; Torres Auad, Lía F.319

El uso de Google Docs para informes de campo agronómicos grupales

Ianna, Nadia J.; Brunás, Ana M.; Viale, Sixto R.329

Estrategia didáctica innovadora para la resolución de problemas en Ingeniería Industrial

Ríos, Miriam E.1; Scaglione, Sebastián I.1; González Paz, Sabrina E.1; López, Laura A.1; López, Gustavo J.1339

Implementación del software libre Octave en la enseñanza de Cálculo Numérico

Salcedo, Gustavo A.; Chaillou, Lucrecia L.349

Interpretación geométrica de autovalores y autovectores utilizando software de geometría dinámica

Carabús, Paola A.; Herrera, Carlos G.359

INGENIERÍA, SOCIEDAD Y CULTURA

Diseño de microcápsulas de aceite esencial de citronela para su aplicación como biorepelente

Medina, Bernarda H.; Hero, Johan S.; Morales, Andrés H.; Rodríguez, Andrea P.; Romero, Cintia M.369

Metodología de relevamiento con LiDAR terrestre

Sandez, Daniel; Infante, Claudia; Del Cogliano, Daniel; Duro, Javier; Amalfi, Santiago; Gómez, Diego; Bernasconi, Federico; Alaniz, Belen; Moya, Luis381

TECNOLOGÍAS BÁSICAS Y APLICADAS

Análisis comparativo de heat pipe comerciales y de tubo de cobre relleno con agua, para calentar aire	
Cattaneo, Carlos A.; Togo, Pablo S.; Villalba, Gustavo A.; Gómez Khairallah, Aníbal O.; Biasoni, Enrique M.; Larcher, Ledda I.	391
Análisis y pronóstico de tendencia de anomalías para predicción de eventos climáticos severos del noroeste argentino: estudio del caso de Catamarca	
Pucheta, Julián; Salas, Carlos; Herrera, Martín; Arrieta, Fernando; Laboret, Sergio; Patiño, Héctor D.; Rodríguez Rivero, Cristian399	
Aproximación de niveles de energía para deposición de superficies modificadas. Un primer análisis	
Pena-Ausar, Joaquín E.; Pinto, Oscar A.409	
Cartografía a partir de drones	
Carelli, Javier A.; Corral, Sandra M.; Canevaro, Sebastián; Durand, Jorge M.415	
Comparación de simuladores para un proceso de captura de CO₂	
Riveros Ale, César E.; Ale Ruiz, Elisa L.; Torres, Fabiana B.; Lezama, Juan R.; Gutiérrez, Juan P.423	
Desarrollo de un elemento finito jerárquico para la evaluación de las características dinámicas de vigas laminadas	
Nallim, Liz G.; Godoy, Lautaro; Oller, Sergio431	
Desarrollo y evaluación de formulaciones farmacéuticas flotantes de ivermectina mediante impresión 3D	
Briones Nieva, Cintia A.; Armentano, Estrella A.; Campos, Santiago N.; Marín, Aylén R.; Villegas, Mercedes; Romero, Analía I.; Cid, Alicia G.; Llanos, Claudia E.; Gonzo, Elio E.; Bermúdez, José M. ..443	
Dimensionamiento de un intercambiador de calor bajo condiciones de incertidumbre	
Martínez, Julieta; Domínguez, Orlando J.; Vega, Judith M.; Zamora, Silvia E.; Copa, Beatriz453	
Diseño, implementación y caracterización de antenas microstrip en 915 MHz para aplicaciones IoT con tecnología LoRa	
Morinigo, Pablo D.; Herrera, Walter; Arjona, Lucas M.459	
Ensayos para utilizar PPP-Ar en la georreferenciación de parcelas rurales en Santiago del Estero	
Goldar, Jose E.; Gerez, Gonzalo N.; Ayunta, Leonel E.; Gulotta, José L.; Corbalán, Sandra D.; Moya, Joel A.; Becker, Martin L.; Diaz, David E.469	

Estudio comparativo de datos de radiación solar en San Fernando del Valle de Catamarca – Argentina	
Filippin, Francisco A.; Watkins, Marcelo E.; Ortega, Raúl G.	479
Estudio estructural de la molécula de osilodrostat empleando métodos de la química computacional	
Lopez, Marta F.; Medina Alarcón, Rodolfo A.; Thames Cantolla, Martín I.; Corregidor, Pablo F.	483
Estudio teórico de la adsorción de hidrógeno sobre catalizadores de un solo átomo (SAC) de Ni soportado en MgO	
Corregidor, Pablo F.; Ruggera, José F.; Ferullo, Ricardo M.; Pis Diez, Reinaldo	493
Hidrogeles termosensibles de formación in situ basados en poloxamer para liberación prolongada de fluconazol	
Campos, Santiago N.; Marín, Aylén R.; Briones Nieva, Cintia A.; Armentano, Estrella A.; Villegas, Mercedes; Romero, Analía I.; Cid, Alicia G.; Gonzo, Elio E.; Bermúdez, José M.	501
Identificación de parámetros de sistemas lineales a partir de mediciones de la respuesta al escalón	
Pucheta, Julián; Salas, Carlos; Herrera, Martín; Laboret, Sergio; Rodríguez Rivero, Cristian	509
Influencia de la esbeltez en las propiedades físicas de probetas cerámicas elaboradas con arcilla del departamento capital de Santiago del Estero	
Cattaneo, Carlos A.; Gomez Khairallah, Aníbal O.; Juarez Borrás, Lucas; Gallo, Rocio	519
Integración energética en una torre de destilación	
Domínguez, Orlando J.; Martínez, Julieta; Vega, Judith M.; Murgia, Viviana	527
Métodos ab initio aplicados a la reacción de acilación con cloruro de acetilo catalizada por zeolita H-ZSM-5	
Medina, Rodolfo A.; López, Marta F.; Corregidor, Pablo F.	535
Modelado y simulación del proceso de permeación de humedad en materiales biopoliméricos	
Saravia Rajal, Pablo; Bertuzzi, María A.	543
Unidad Didáctica para el aprendizaje de Estructuras de Control Secuencial en Ambientes Ubicuos con Realidad Aumentada	
Fernández-Reuter, Beatriz; Acosta, Denis; Álvarez, Margarita	553

Estudio estructural de la molécula de osilodrostat empleando métodos de la química computacional

Lopez, Marta F.¹; Medina Alarcón, Rodolfo A.²; Thames Cantolla, Martín I.¹; Corregidor, Pablo F.³

(1) *LabEcom, Facultad de Ingeniería, INIQUI, UNSa*
mlopez@ing.unsa.edu.ar; mtc@ing.unsa.edu.ar

(2) *LabEcom, Facultad de Ciencias Exactas, INIQUI, UNSa, CONICET*
rodolfomedina1997@gmail.com

(3) *LabEcom, Facultad de Ingeniería, INIQUI, UNSa, CONICET*
pablocorregidor@ing.unsa.edu.ar

RESUMEN

El osilodrostat es un nuevo fármaco aprobado por la FDA en 2020 para tratar el síndrome de Cushing, una condición que eleva los niveles de cortisol, causando síntomas como aumento de peso y debilidad muscular. Este medicamento inhibe la enzima 11-β-hidroxilasa, crucial en la producción de cortisol, mejorando así la calidad de vida de los pacientes afectados. Químicamente, el osilodrostat se caracteriza por su estructura novedosa de benzonitrilo sustituido, fusionando anillos de imidazol y pirrol. En la actualidad, no se encuentran reportes sobre los parámetros estructurales del osilodrostat, por lo que en este estudio se emplearon métodos computacionales para determinar los parámetros geométricos para las estructuras más estables en fase gaseosa y solución. Se exploró el espacio conformacional mediante variación sistemática de los ángulos diedros y se identificaron los mínimos locales y globales de la hipersuperficie de energía potencial. Además, se consideraron efectos de solvatación mediante el modelo de PCM con distintos funcionales (B3LYP, M06-2X, ωB97X-D). El análisis también incluyó el mapa de potencial electrostático molecular (PEM), proporcionando así información detallada para comprender mejor las propiedades estructurales que no han sido reportadas hasta la fecha.

ABSTRACT

Osilodrostat is a new drug approved by the FDA in 2020 to treat Cushing's syndrome, a condition that elevates cortisol levels, causing symptoms such as weight gain and muscle weakness. This drug inhibits the enzyme 11-β-hydroxylase, crucial in the production of cortisol, thus improving the quality of life of affected patients. Chemically, osilodrostat is characterized by its novel substituted benzonitrile structure, fusing imidazole and pyrrole rings. Although the detailed structural parameters are unknown, this study employed computational methods to determine the geometric parameters for the most stable structures of osilodrostat in gas phase and solution. The conformational space was explored by systematic variation of dihedral angles, and local and global energy minima were identified for the potential energy hypersurface. In addition, solvation effects were considered using models such as PCM with different functionals (B3LYP, M06-2X, ωB97X-D). The analysis also included the molecular electrostatic potential map (MEP), providing detailed information to better understand structural properties not previously reported.

Palabras claves: osilodrostat – DFT – estructura – PEM

Keywords: osilodrostat – DFT – structure – MEP

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad de Cushing

La enfermedad de Cushing (EC) se distingue por una exposición prolongada a niveles elevados de cortisol, lo que ocurre debido a la presencia de un adenoma hipofisario que secreta hormona adrenocorticotrópina (ACTH). Esta condición provoca diversas comorbilidades, entre las cuales se encuentran la obesidad visceral, la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia, que tienen características similares a las del síndrome metabólico (Yuen, 2021; Pivonello et al., 2016; Lacroix et al., 2015).

El diagnóstico temprano es esencial para manejar adecuadamente la enfermedad de Cushing, ya que permite implementar un tratamiento oportuno y reducir los riesgos asociados. Los principales objetivos del tratamiento son restablecer niveles normales de cortisol en el cuerpo, revertir los signos y síntomas clínicos del exceso de cortisol, controlar el crecimiento del adenoma hipofisario y reducir la mortalidad asociada a la enfermedad (Feelders et al., 2019).

Recientemente, en Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado el uso del agente oral osilodrostat para el tratamiento de la enfermedad de Cushing. Este medicamento ofrece una opción adicional para controlar la producción excesiva de cortisol, proporcionando una alternativa para aquellos pacientes que no pueden someterse a cirugía o cuando otras terapias no han resultado efectivas. La disponibilidad de osilodrostat expande las opciones terapéuticas y mejora las perspectivas de manejo para los pacientes con esta compleja enfermedad (Malik y Ben-Shlomo, 2022).

1.2. Osilodrostat

El osilodrostat es un potente inhibidor de las enzimas 11 β -hidroxilasa humana y la aldosterona sintasa, que son responsables de catalizar los pasos finales de la biosíntesis de cortisol y aldosterona, respectivamente, en la corteza suprarrenal (Li et al., 2015; Calhoun et al., 2011; Menard et al., 2010; Bassett et al., 2004). Dada su participación en la inhibición de la vía de biosíntesis del cortisol, el osilodrostat se plantea como una nueva opción de tratamiento para el síndrome de Cushing, y ha demostrado una eficacia y seguridad en los pacientes que poseen la enfermedad, dado que

redujo los niveles de cortisol en las primeras 2 semanas de tratamiento y los normalizó en el 86 % de los pacientes en la semana 34 (Yuen, 2021). Este efecto terapéutico es crucial, ya que los niveles elevados de cortisol están asociados con diversas complicaciones de salud. Además, se encuentran reportes donde se observó una mejora notable en las condiciones metabólicas y reducción en los niveles de cortisol, proporcionando un beneficio adicional en la salud de los pacientes (Malik y Ben-Shlomo, 2022).

El perfil de seguridad de osilodrostat y su capacidad para inducir la eucortisoolemia hace de este medicamento una opción valiosa para los pacientes. La aprobación de osilodrostat por la FDA subraya su importancia y utilidad clínica en el manejo del síndrome de Cushing, proporcionando una nueva esperanza para los pacientes que sufren de esta enfermedad debilitante.

1.3. La química del Osilodrostat

El osilodrostat, cuyo nombre IUPAC es 4-[(5R)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il]-3-fluorobenzonitrilo, tiene la fórmula molecular C₁₃H₁₀FN₃ y una masa molar de 227,24 g/mol. Su estructura química revela que se trata de un derivado imidazólico y se caracteriza por incluir un componente esencial de benzonitrilo monofluorulado (ver Fig. 1) (Lopez et al., 2024).

El anillo pirrol[1,2-c]imidazol es una estructura heterocíclica significativa que se encuentra presente en numerosos productos naturales y moléculas bioactivas (Gotsko et al., 2024; Iwata et al., 2017). Esta configuración específica de anillos heterocíclicos fusionados es importante debido a su presencia en compuestos con diversas actividades biológicas. Sin embargo, a pesar de su importancia, hay una notable escasez de estudios que se centren en la estructura y propiedades de esta configuración particular (Lopez et al., 2024).

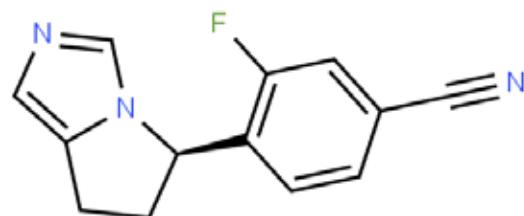


Figura 1. Estructura química del osilodrostat.

El análisis teórico de la estructura del Osilodrostat permitirá descubrir detalles importantes sobre la disposición espacial de sus átomos y proveer información estructural que pueda aportar conocimiento adicional para ser aplicados en situaciones tales como estudios sobre su interacción con las enzimas 11 β -hidroxilasa y aldosterona sintasa. Esto incluye la identificación de posibles sitios de enlace y la comprensión de la conformación molecular óptima que maximiza su actividad inhibitoria.

Además, el estudio teórico de las propiedades electrónicas y de reactividad del osilodrostat puede proporcionar información sobre su estabilidad y comportamiento químico bajo diferentes condiciones fisiológicas. Estos hallazgos podrían ser fundamentales para optimizar el diseño de futuras versiones del fármaco, mejorando su efectividad y reduciendo posibles efectos secundarios.

En resumen, este trabajo se enfoca en utilizar herramientas de la química computacional para predecir y analizar parámetros estructurales del osilodrostat, con el fin de profundizar en el entendimiento de su geometría y propiedades estructurales. Esta información no solo es crucial para mejorar el conocimiento acerca del campo de acción del fármaco, sino que también puede tener implicaciones prácticas significativas en su aplicación clínica y en el desarrollo de nuevos tratamientos para el síndrome de Cushing.

2. MÉTODOS COMPUTACIONALES

Para investigar las distintas configuraciones geométricas que puede adoptar el osilodrostat, se realizó una exploración teórica de su espacio conformacional, mediante variación sistemática de todos los ángulos diedros, empleando para ello el módulo de simulaciones de dinámica molecular implementado en el software HyperChem (Hypercube, 1996). De esta forma, se obtuvieron diferentes geometrías simulando un calentamiento de 0 a 900 K en 0,1 ps. Durante la simulación, la temperatura se mantuvo constante acoplando el sistema a un baño térmico con un tiempo de relajación de 0,5 ps. El paso de tiempo empleado fue de 0,5 fs. Después de un período de equilibrio de 10 ps, se inició una simulación de 500 ps de duración guardando las coordenadas cartesianas cada 10 ps. Posteriormente, estas geometrías se optimizaron empleando el método semiempírico AM1, debido al nivel confiable de predicción en el

estudio teórico de las características geométricas y electrónicas de compuestos heteroaromáticos (Corredor et al., 2021; Katritzky et al., 1990). Las veinte geometrías obtenidas de esta manera se tomaron como puntos de partida para la optimización de geometrías y cálculos de estructuras electrónicas, empleando como metodología inicial los cálculos de primeros principios basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT), con el conjunto de bases doble zeta 6-31G, y la aproximación de densidad local (LDA). Posteriormente, se realizaron cálculos de mayor precisión, implementando la teoría del funcional de la densidad (DFT) con los funcionales B3LYP (Zhang et al., 2010; Becke, 1993 y Lee et al., 1998), debido a su alta precisión y grado de confiabilidad en la predicción de propiedades estructurales en compuestos orgánicos; el funcional ω B97-XD, que incluye términos de dispersión empírica y correcciones de largo alcance (Chai et al., 2008) y finalmente M06-2X (Zhao y Truhlar, 2008), conocido por su equilibrio favorable entre precisión y eficiencia en la predicción de propiedades del estado fundamental de compuestos orgánicos diversos. Estos funcionales se implementaron junto con el set de bases triple-zeta 6-311+G(d,p) (Eone et al., 2023). Además, la inclusión de los efectos de solvatación se incorporó por medio del modelo del continúo polarizable (PCM) en los diferentes tipos de cálculos a nivel DFT (Miertus et al., 1981). La naturaleza de los puntos críticos en la superficie de energía potencial se determinó mediante inspección de la correspondiente matriz hessiana. Todas las estructuras encontradas corresponden a mínimos, presentando todos los autovalores positivos en las respectivas matrices de las constantes de fuerza.

Posteriormente, se seleccionó el confórmero de menor energía obtenido a nivel M06-2X/6-311+G(d,p), y se realizó un escaneo de la superficie de energía potencial (PES) mediante la variación sistemática de los ángulos diedros en torno a los enlaces C3-C12 y C12-C22, empleando pasos de 15°, barriendo un total de 360° y 180°, respectivamente, para obtener un total de 288 geometrías. Se implementaron cálculos a nivel AM1 y M06-2X/6-311+G(d,p) con la finalidad de estudiar los efectos del método en la determinación de las hipersuperficies de energía potencial.

Todos los estudios DFT se llevaron a cabo utilizando el paquete computacional Gaussian 16, disponible en el portal SEAGrid.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis estructural

La estructura molecular de osilodrostat, así como la numeración de los átomos utilizada para los cálculos, se resumen en la Fig. 2. Después de la optimización de geometría de los veinte confórmeros obtenidos a nivel LDA, solo se encontraron dos confórmeros diferentes, cada uno de ellos difiriendo en $\pm 0,003$ eV ($\sim 0,7$ kcal/mol). Estos confórmeros se tomaron como estructuras iniciales para la optimización de geometría a nivel DFT, usando los funcionales B3LYP, M06-2X y ωB97-XD, con el set de bases 6-311+G(d,p).

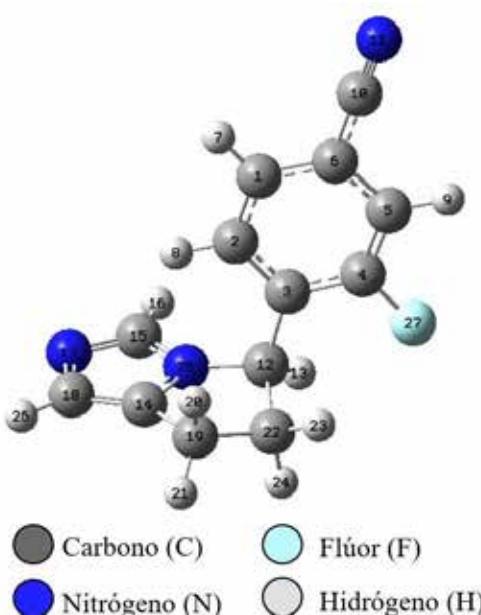


Figura 2. Estructura optimizada del osilodrostat en el nivel M06-2X/6-311+G(d,p).

De esa manera, los cálculos de las propiedades geométricas optimizadas: longitudes de enlaces, ángulos de enlaces y ángulos diédros, se obtuvieron implementando estos tres niveles teóricos de cálculo. La Tabla 1 presenta los resultados de los parámetros estructurales calculados en fase gas y considerando el efecto del solvente (agua). Esta información es relevante para el análisis que se realizará en las secciones posteriores.

La geometría optimizada del osilodrostat, ver Fig. 2, consiste en un anillo de benceno que posee un átomo de flúor (-F) enlazado al carbono de la posición 3 y un grupo ciano (-CN) en la posición

1. Además, dos ciclos pentagonales (pirrolidina e imidazol) se encuentran fusionados en la estructura de pirrolo[1,2-c]imidazol, la cual a su vez se encuentra unida a la posición 5 en el anillo de benceno sustituido (Lopez et al., 2024). Se constató que no hay diferencias significativas entre los parámetros estructurales calculados, utilizando los tres funcionales, ya sea en fase gas y considerando la incorporación de solvente (agua), como se muestra en la Tabla 1. Ya que en la actualidad no se encuentra información estructural acerca del osilodrostat, los parámetros de mayor relevancia calculados se compararon con estructuras similares reportadas: a) 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (Suni et al., 2018) y b) 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol, (Morales-Collazo et al., 2020). Las estructuras de las sustancias empleadas para esta comparación se muestran en la Fig. 3.

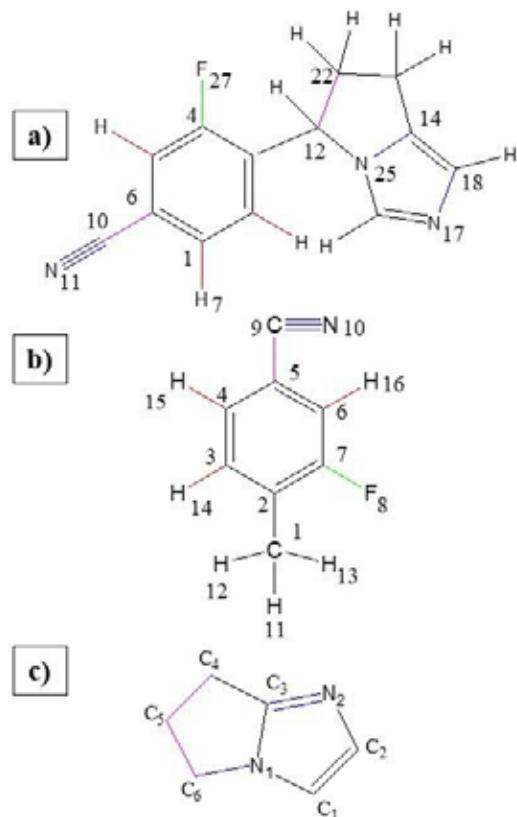


Figura 3. Estructuras numeradas con los enlaces cuyas longitudes fueron analizadas: a) osilodrostat, b) 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo, c) 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol. El color rojo representa el enlace C-H, el azul C-N, el verde C-F y el violeta C-C.

Tabla 1. Longitudes de enlaces de mayor relevancia del osilodrostat, evaluadas con los tres funcionales.

Longitudes de enlace (Å)	B3LYP/6-311+G(d,p)		M06-2X/6-311+G(d,p)		ωB97-XD /6-311+G(d,p)	
	Gas	Aqua	Gas	Aqua	Gas	Aqua
C12-C22	1,5652	1,5658	1,5531	1,5535	1,5543	1,5546
C1-H7	1,0823	1,0820	1,0821	1,0819	1,0825	1,0822
C4-F27	1,3567	1,3580	1,3449	1,3455	1,3463	1,3471
C10-N11	1,1553	1,1560	1,1499	1,1504	1,1512	1,1519
N17-C18	1,3811	1,3857	1,3773	1,3813	1,3771	1,3815
C14-N25	1,3784	1,3766	1,3732	1,3717	1,3716	1,3699

Se eligió la longitud del enlace C12-C22 en la estructura del osilodrostat (1,5535 Å) por ser un enlace C–C simple en el anillo de pirrolidina, comparable con los valores reportados para los enlaces C4–C5 y C5–C6 (1,557 Å y 1,543 Å) en el compuesto 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol ((Morales-Collazo et al., 2020). Además, la longitud del enlace C14–N25 (1,3717 Å) en el compuesto analizado, que forma parte de ambos anillos, es similar a la longitud del enlace N1–C3 (1,3533 Å) de la estructura reportada. Por otro lado, la otra longitud de enlace C=N en el compuesto de referencia se informó como 1,3905 Å y se calculó como 1,3813 Å para el enlace C18–N17 en el osilodrostat (Lopez et al., 2024).

Las longitudes de los enlaces C–H en el anillo de benceno del 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo son aproximadamente 1,07 Å (Suni et al., 2018), mientras que en el osilodrostat son 1,08 Å (Lopez, et al., 2024). La longitud del enlace C–F en el osilodrostat es 1,3455 Å, en comparación con 1,3528 Å en el compuesto de referencia.

Finalmente, la longitud C–C entre el grupo ciano y el benceno se ha reportado como 1,5345 Å, mientras que el enlace C≡N fue de 1,1563 Å. En el osilodrostat, los enlaces correspondientes se calcularon como 1,4365 Å y 1,1504 Å, respectivamente (Lopez et al., 2024).

Los ángulos de enlace de mayor importancia en la molécula se resumen en la Tabla 2. En el osilodrostat, los ángulos de enlace C–C–C del anillo de benceno varían entre 117° y 120°, de manera similar a los de la molécula de 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo y en acuerdo con el carácter aromático del mismo. El ángulo C12–C3–C4 es de 118,83° en el osilodrostat, comparado con 119,98° en la estructura reportada, lo cual se puede atribuir al grupo unido al anillo bencénico, que en el compuesto analizado es un anillo de pirrolidina

unido a un imidazol. Los ángulos de enlace C3–C4–C5 y C3–C4–F27 en la molécula de osilodrostat son de 123,47° y 117,94°, respectivamente, frente a los valores reportados de 119,90° y 120,23° (Lopez et al., 2024; Suni et al., 2018).

Los ángulos de enlace N25–C14–C19, C12–N25–C14 y N25–C12–C22 en la pirrolidina fusionada con el anillo de imidazol del osilodrostat, son: 109,47°; 113,65° y 100,57°, respectivamente (Lopez et al., 2024). Estos valores son similares a los reportados por Morales-Collazo et al., 2020: 111,1°; 113,99° y 102,10°, respectivamente.

3.2. Escaneo de la superficie de energía potencial (PES)

La superficie de energía potencial es una herramienta esencial y valiosa que facilita la visualización y comprensión de la relación entre la energía potencial y la geometría molecular.

En el osilodrostat, la unión del anillo bencénico con el pirrol muestra fundamentalmente dos rotaciones internas que resultan importantes para definir la estabilidad del esqueleto molecular (Fig. 2). De esta manera, la hipersuperficie de energía potencial (PES) fue generada mediante rotaciones alrededor de los enlaces C3–C12 y C12–C22. Para ello, se realizaron variaciones sistemáticas de los ángulos diedros C4–C3–C12–H13 (ϕ_1) y C3–C12–C22–H24 (ϕ_2). Las PES obtenidas mediante los métodos AM1 y M06-2X/6-311+G(d,p) se muestran en las Figs. 4 y 5.

Durante el cálculo, se permitió la relajación de todos los parámetros geométricos, mientras que se realizaron variaciones en los ángulos diedros C4–C3–C2–H13 y C3–C12–C22–H24 en un total de 180° y 360°, respectivamente, empleando pasos de 15°.

Tabla 2. Ángulos de enlaces del osilodrostat evaluados con los tres funcionales.

Ángulos de enlace (°)	B3LYP/6-311+G(d,p)	M06-2X/6-311+G(d,p)	ωB97-XD /6-311+G(d,p)			
	Gas	Aqua	Gas	Aqua	Gas	Aqua
N25-C12-C22	100,82	100,93	100,52	100,57	100,64	100,71
C12-C3-C4	119,52	119,44	118,99	118,83	119,58	119,48
C3-C4-C5	123,58	123,67	123,38	123,47	123,32	123,39
C3-C4-F27	118,25	118,32	117,93	117,94	118,29	118,33
C14-N25-C12	114,29	114,39	113,46	113,65	113,90	114,06
C19-C14-N25	119,74	109,89	109,41	109,47	109,53	109,61

En el gráfico 3D para el método AM1 (Fig. 4 A), se muestran dos máximos (M1, M2) y un mínimo (m1). El punto M1 se observa para $\phi_1 = 75^\circ$ y $\phi_2 = -120^\circ$ y el M2 en $\phi_1 = 255^\circ$ y $\phi_3 = -120^\circ$ ambos con un exceso de energía de 0,1905 eV y 0,2177 eV, respectivamente, en referencia al confórmero más estable (m1), el cual se presenta para los valores: $\phi_1 = 180^\circ$ y $\phi_3 = -105^\circ$ (Fig. 4 B), con un valor de energía de 3,3715 eV.

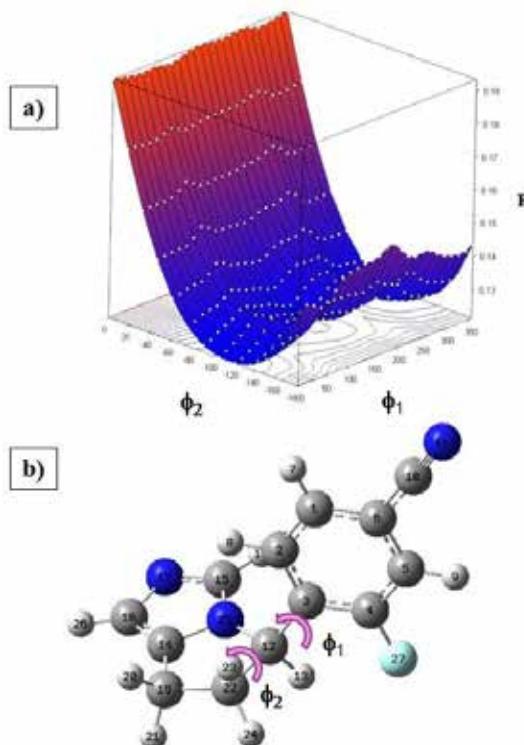


Figura 4. Escaneo de ángulos diedros por el método AM1: a) Hipersuperficie de energía potencial; b) Estructura del osilodrostat indicando los enlaces alrededor de los cuales se estudió la posibilidad de conformaciones.

Por otro lado, al analizar la PES para el método DFT (Fig. 5 B), se muestran dos máximos (M1, M2) y un mínimo (m1). El M1 se observa en $\phi_1 = 75^\circ$ y $\phi_2 = -120^\circ$ y el M2 en $\phi_1 = 255^\circ$ y $\phi_2 = -105^\circ$ ambos con energías aproximadas de -20,826 eV; mientras que m1 se obtiene en $\phi_1 = 315^\circ$ y $\phi_2 = -150^\circ$ (Fig. 5 B), con un valor de energía de -20,827 eV.

Esta diferencia entre los máximos encontrados y el confórmero más estable, se puede explicar

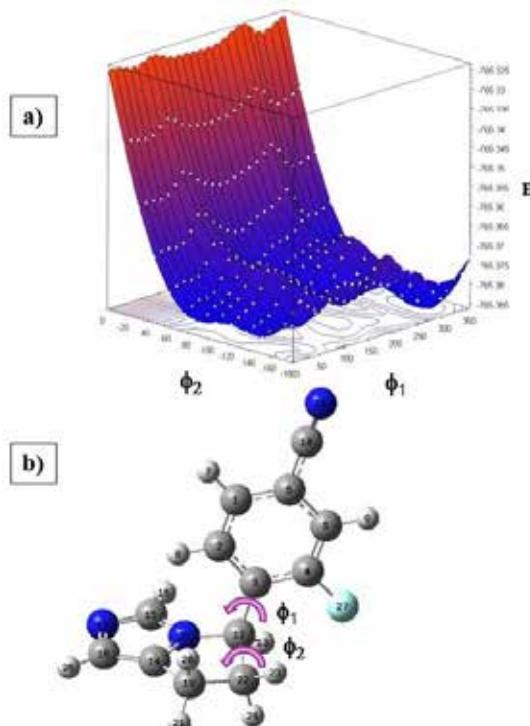


Figura 5. Escaneo de ángulos diedros por el método DFT: a) Hipersuperficie de energía potencial; b) Estructura del osilodrostat indicando los enlaces alrededor de los cuales se estudió la posibilidad de conformaciones.

teniendo en cuenta la disposición de los anillos de pirrol e imidazol, presentando una repulsión entre las nubes electrónicas.

A partir del estudio de las hipersuperficies empleando ambos métodos, se pueden evidenciar valores similares para las zonas en donde se localizan los mínimos. Sin embargo, muestran mayores diferencias en las regiones de los máximos. Por otro lado, con el método M06-2X/6-311+G(d,p) se genera una superficie con mayor relieve (mayor número de picos), mientras que el método semiempírico AM1 produce una superficie más llana.

A continuación, se realizaron comparaciones entre los valores de los ángulos diedros entre osilodrostat y los compuestos de referencia. En la estructura examinada, los ángulos diedros C12–C3–C4–F27 y C12–C3–C2–H8 del anillo de benceno son de 1,49° y 2,12°, respectivamente; estos presentan similitud con los valores reportados en otros trabajos, de 2,57° y 1,20°. Estos valores confirman la planaridad de los anillos de benceno. Para el ángulo diedro entre C–C como C10–C6–C5–C4 en el mismo anillo de benceno para el osilodrostat, es de 179,98°, que, comparado con la estructura reportada de pirrol[1,2-c]imidazol, es prácticamente idéntico (179,8°), corroborando que el anillo de benceno y el grupo ciano presentan una disposición coplanar, favoreciendo así a la deslocalización electrónica mediante conjugación entre estos grupos. Además, como se puede observar a partir del ángulo diedro N25–C15–N17–C18 de 0,84°, el anillo de imidazol mantiene su planaridad. También, el ángulo diedro C2–C3–C12–N25 es de 13,82°, lo que indica que las estructuras planas de los anillos de benceno e imidazol no se encuentra en el mismo plano. En referencia al ángulo diedro C12–C22–C19–C14, para el anillo de pirrolidina es de 28,53°; cercano al valor informado en la estructura del 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (18,49°) (Lopez et al., 2024; Morales-Collazo et al., 2020; Suni et al., 2018).

3.3. Potencial electrostático molecular (PEM)

El PEM (mapa de potencial electrostático molecular) está relacionado con la densidad electrónica y es un descriptor útil para comprender los sitios de ataque por parte de agentes electrofílicos y nucleofílicos. El valor del potencial electrostático molecular en un punto, $V(r)$, para un sistema molecular, proporciona el valor de la

energía electrostática para una carga unitaria positiva ubicada a la distancia r (Corregidor et al., 2021).

En el presente estudio, el PEM del osilodrostat sugiere claramente diferentes valores de potencial electrostático en la molécula (Fig. 6). Las regiones con mayor acumulación de carga negativa (rojas) se encuentran asociadas a N11 y N17, sugiriendo que estas son las preferidas para el ataque electrofílico. El incremento de densidad electrónica en las mismas se puede justificar teniendo en cuenta dos factores: 1) la mayor electronegatividad del nitrógeno, en comparación a la de los átomos de carbono adyacentes, que tiende a provocar efectos inductivos ($-\sigma$), desplazando las nubes electrónicas de los enlaces vecinos y localizándola en N11 y N17 y 2) la hibridación de los átomos de N que deja un par de electrones de no enlace sobre los átomos de N11 y N17. Por otra parte, este efecto no se puede apreciar en el N25 puesto que el par electrónico de no enlace se encuentra comprometido en la aromaticidad del anillo imidazólico.

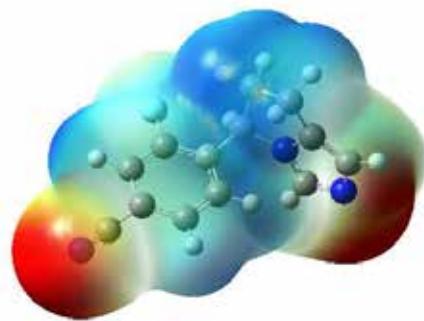


Figura 6. Mapa de potencial electrostático para la molécula de osilodrostat.

Por otro lado, las regiones con menor densidad de carga negativa (más positivas) están localizadas en los siguientes átomos de hidrógeno: H9, H21, H23 y H24. Por lo tanto, se puede asegurar que estos serán los sitios preferidos para un ataque nucleofílico. Este comportamiento puede ser explicado teniendo en cuenta que estos átomos son los que presentan una mayor desprotección electrónica, debido a los siguientes factores: 1) la cercanía con grupos atractores de densidad electrónica tales como flúor y ciano (H9), 2) posibles efectos de hiperconjugación con la nube π

de un enlace C=N y 3) proximidad espacial con el átomo de F que podría intervenir en la generación de un puente hidrógeno no convencional (H23 y H24). Estos resultados son consistentes con los índices de reactividad calculados a partir de las funciones de Fukui (Lopez et al. 2024).

4. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha logrado profundizar en el entendimiento de las propiedades estructurales y electrónicas del osilodrostat mediante el uso de herramientas avanzadas de química computacional. Los estudios realizados empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT) y el método semiempírico AM1 permitieron obtener una descripción detallada de los parámetros geométricos y de la superficie de energía potencial (PES) de la molécula, tanto en fase gaseosa como en solución.

La optimización de las geometrías y los cálculos de estructuras electrónicas a diferentes niveles de teoría han demostrado la consistencia y precisión de los métodos empleados. Se identificaron los sitios preferidos para ataques electrofílicos y nucleofílicos a través del análisis del potencial electrostático molecular (MEP), lo que proporciona información valiosa para entender las posibles interacciones químicas del osilodrostat en un contexto biológico.

Estos hallazgos son cruciales no solo para mejorar el conocimiento acerca del campo de acción del fármaco, sino también para optimizar su diseño y efectividad, reduciendo posibles efectos secundarios. En conjunto, el estudio teórico de las propiedades del osilodrostat contribuye de manera significativa al desarrollo de tratamientos más efectivos para el síndrome de Cushing, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

5. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Salta (CIUNSA) por el apoyo brindado mediante el subsidio correspondiente del Proyecto tipo A N° 2717/0, que permitió la ejecución exitosa de este trabajo. P. Corredor es miembro de la Carrera del Investigador Científico de CONICET. Para realizar los cálculos se utilizaron los recursos y servicios implementados en el portal Seagrid, <https://seagrid.org/>.

6. REFERENCIAS

- Bassett, M. H., White, P. C. y Rainey, W. E. (2004). The regulation of aldosterone synthase expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 217, 67–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.011>
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98 (7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Calhoun, D. A., White, W. B., Krum, H., Guo, W., Bermann, G., Trapani, A., Lefkowitz, M. P. y Menard, J. (2011). Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active controlled phase 2 trial. *Circulation*, 124, 1945–1955. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAH.111.029892>
- Chai, J-D., Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10, 6615–6620. <https://doi.org/10.1039/B810189B>
- Corredor, P. F., Zígolo, M. A., y Ottavianelli, E. E. (2021). Conformational search, structural analysis, vibrational properties, reactivity study and affinity towards DNA of the novel insecticide flonicamid. *Journal of Molecular Structure*, 124. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130628>
- Eone, J., Assatse, Y., Kamsi, R., Abe, M. y Ndjaka, J. (2023). Computational study of physicochemical, optical, and thermodynamic properties of 2,2-dimethylchromene derivatives. *Journal of Molecular Modeling*, 29 (4), 106. <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05510-x>
- Feeiders, R. A., Newell-Price, J., Pivonello, R., Nieman, L. K., Hofland, L. J. y Lacroix, A. (2019). Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(4), 300–312. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30155-4)
- Gotsko, M.; Saliy, I.; Ushakov, I.; Sobenina, L.; Trofimov, B. (2024). Functionalized 2,3'-bipyrroles and pyrrolo[1,2-c]imidazoles from acylethynylpyrroles and

- tosylmethylisocyanide. *Molecules*, 29, 885. <https://doi.org/10.3390/molecules29040885>
- Hypercube, I. (1996). HyperChem Release 5.0 for Windows: Reference Manual, Hyper- cube, Incorporated.
- Iwata, M.; Kamijoh, Y.; Yamamoto, E.; Yamanaka, M.; Nagasawa, K. (2017). Total synthesis of pyrrole-imidazole alkaloid (+)-cylindradine B. *Organic Letters Journal*, 19, 420–423. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03722>
- Katritzky, A. R., Szafran, M., Anders, E., Malhotra, N. y Chaudry, S. U. (1990). Aromaticity as a quantitative concept part V: a comparison of semi-empirical methods for the calculation of molecular geometries of heteroaromatic compounds and application of the AM1 and MNDO methods to the calculation of Bird's aromaticity indices. *Tetrahedron Comput. Method*, 3, 247–269.
- Lacroix, A., Richard A Feeders, R. A., Stratakis, C. A. y Nieman, L. K. (2015). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 386(9996), 913-927. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
- Lee, C., Yang, W. y Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2):785-789. <https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785>
- Li, L., Vashisht, K., Boisclair, J., Li, W., Lin, T., Schmid, H. A., Kluwe, W., Schoenfeld, H. y Hoffmann, P. (2015). Osilodrostat (LCI699), a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, administered in combination with the multireceptor-targeted somatostatin analog pasireotide: A 13-week study in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 286, 224 – 233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2015.05.004>
- Lopez, M. F., Medina Alarcón, R. A. y Corregidor P. F. (2024). Structural parameters and infrared frequency analysis of the new cortisol synthesis inhibitor, osilodrostat, using computational methods. En J. C. Taylor (Ed.), *Advances in Chemistry Research*, (86 ed., pp. 133–150). Nova Science Publishers.
- Lopez, M. F., Medina Alarcón, R. A., Thames Cantolla, M. I. y Corregidor, P. F. (25 de Julio de 2024). Cálculo de índices globales y locales de reactividad química basados en funcionales de densidad para la molécula de osilodrostat. Twitter Latin American Conference, EnvChemPSE.
- Malik, R. B. y Ben-Shlomo, A. (2022). Adrenal Cushing's Syndrome Treated With Preoperative Osilodrostat and Adrenalectomy. *AACE Clinical Case Reports*, 8, 267-270. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2022.10.001>
- Menard, J., Watson, C., Rebello, S., Zhang, Y. M. y Dole, W. P. (2010). Hormonal and electrolyte responses to the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in sodium depleted healthy subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 55. [http://dx.doi.org/10.1016/S07351097\(10\)60584-0](http://dx.doi.org/10.1016/S07351097(10)60584-0)
- Miertus S., Scrocco E. y Tomasi J. (1981) Electrostatic interaction of a solute with a continuum—A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem Phys*, 55, 117-129. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2)
- Morales-Collazo, O., Lynch, V. y Brennecke, J. (2020). 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole. *IUCrData*, 5, x200681. <https://doi.org/10.1107/S2414314620006811>
- Pivonello, R., Isidori, A. M., De Martino, M. C., Newell-Price, J., Biller, B. M. K. y Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(7), 611-629. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3)
- Suni, N., Prasad, L. y Raman, R. (2018). Vibrational analysis and non linear optical activity of 3-fluoro-4-methylbenzonitrile. *Oriental Journal of Chemistry*, 34 (3), 1638-1645. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/340359>
- Yuen, K. C. J. (2021). Osilodrostat: A Review of Recent Clinical Studies and Practical Recommendations for its Use in the Treatment of Cushing Disease. *Endocrine Practice*, 27(9), 956-965. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.06.012>
- Zhang, I., Wu, J. y Xu, X. (2010). Extending the reliability and applicability of B3LYP. *Chemical Communications*, 46 (18), 3057–3070. <https://doi.org/10.1039/C000677G>
- Zhao, Y. y Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and

systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theoretical Chemistry Accounts*, 120, 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>