

# Luis E. Miramontes Cárdenas y la investigación aplicada de los compuestos 19-noresteroides

*Felipe León Olivares\**

## Abstract

This work presents the academic path of Luis E. Miramontes, highlighting his scientific results in the chemical synthesis of 19-nor-steroid compounds and his impact in applied scientific research.

## Introducción

Hace medio siglo, cuando la humanidad se disponía a construir la paz después de la Segunda Guerra Mundial, Luis E. Miramontes Cárdenas producía los primeros antiovulatorios en los Laboratorios Syntex. Los estudios de síntesis química de hormonas esteroideas empezaron a realizarse a principios de los años 40, cuando la guerra estaba en ascenso. La producción de hormonas no sólo permitió la atención de algunos problemas ginecológicos sino que revolucionó la vida sexual de la humanidad.

Uno de los principales grupos derivados de las hormonas esteroideas son los compuestos 19-nor-esteroides que se caracterizan por la ausencia del grupo metilo en el carbono 10 en la estructura general del ciclopentano-perhidro-fenantreno. Para sintetizar estos compuestos se utilizó como intermediario la diosgenina, que se extrae de la *Dioscorea composita*, especie vegetal conocida como barbasco que crece en los campos tropicales de México. Uno de los primeros científicos investigadores que desarrolló un proceso para extraer la diosgenina y su transformación química hasta la 16-dehidropregnenolona fue Marker E. Russell. Con este compuesto se obtienen tres intermediarios: la oxima, el epóxido y la pregnenolona obteniendo, del primero, los compuestos 19-nor-esteroides por síntesis química.

Posteriormente, en 1951, Luis E. Miramontes, a partir de la estrona como intermediario produjo, por síntesis química, los compuestos 19-nor-esteroides que se convirtieron en los primeros antiovulatorios vía oral producidos en México en los laboratorios Syntex. El objetivo de este trabajo es resaltar el impacto en la investigación aplicada de los esteroides.

## Formación académica

Luis E. Miramontes nació en la ciudad de Tepic, Nayarit, en 1925. Desde sus años mozos, cuando era estudiante en la Escuela Nacional Preparatoria, se contagió de las inquietudes del Profesor Sellerier, que por esos años asesoraba a Pemex en la instalación de la planta de tetraetilo de plomo. Miramontes, desde entonces, alimentó su interés por desentrañar los misterios de los procesos químicos que, más tarde, lo convirtieron en un investigador científico y un promotor del desarrollo científico-tecnológico de México.

Ingresó a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la UNAM en 1945. Al término de sus estudios se graduó como ingeniero químico con la investigación “El equilibrio líquido-vapor para el sistema tolueno-ciclohexanona”, dirigida por el profesor Dondé. Posteriormente, realizó sus estudios de posgrado en el Instituto de Química de la UNAM.

## Syntex, centro pionero de la industria de hormonas esteroides

Durante los años treinta, como una respuesta al desorden económico producido por la crisis del 29, se planteó la necesidad de impulsar el desarrollo industrial de México. Esta necesidad se hizo más apremiante durante la Segunda Guerra Mundial cuando las economías de Estados Unidos y Europa se transformaron en una economía de guerra.

Un primer intento de plantear esa política científico-tecnológica fue la creación de Consejo Nacional de Educación Superior y de la Investigación Científica (CONESIC), en 1935. Posteriormente, en 1942, al crearse la Comisión Impulsora y Coordinadora de la Investigación Científica (CICIC) recibió un nuevo impulso. Esta Comisión estaba integrada por cinco vocales, entre quienes figuraba el doctor Manuel Sandoval Vallarta (Casas, 1985:37).

En este contexto surgió la empresa farmacéutica Syntex, en 1944, fundada por Emeric Somlo, Federico Lehmann y Marker E. Russell (Syntex, 1967:24; Lehmann, 1992:403). Syntex, sensible a las políticas para el desarrollo industrial y aprovechando la abundancia del barbasco, logró producir hormonas este-

\* Escuela Nacional Preparatoria, Plantel 1 “Gabino Barreda”. UNAM. **Correo electrónico:** felipeleon@correo.unam.mx  
**Recibido:** 16 de julio de 2001; **aceptado:** 12 de junio de 2002.



Figura 1. Luis E. Miramontes en 1951.

roides a partir de la síntesis química (Gereffi, 1986:90), proceso con el cual introdujo importantes cambios científico-tecnológicos.

La demanda de esteroides era cada vez mayor para atender a pacientes con insuficiencia hormonal. Algunas hormonas sexuales como la progesterona, la testosterona y la estrona se aislaban de los ovarios de cerda, los testículos de toro y la orina de caballo, respectivamente. El proceso era muy laborioso, ineficiente, costoso y la producción escasa. Ante esta situación, la comunidad científica buscaba afanosamente otros procedimientos alternos. Algunos científicos intentaron duplicar las hormonas naturales sintetizando esteroides básicos a partir de otros que eran abundantes en la naturaleza, como el colesterol. Entre 1934 y 1940, los químicos de las compañías europeas crearon a través de la síntesis orgánica hormonas sexuales principales a partir del colesterol; sin embargo, las hormonas así obtenidas por este medio eran en cantidades pequeñas y muy costosas. Así pues, el problema a resolver era obtener hormonas en cantidad y calidad suficiente, a partir de materias primas abundantes, para satisfacer la demanda (Gereffi, 1986:83).

Marker, durante varios años, estudió este problema. Sus indagaciones le condujeron a estudiar la *Dioscorea composita* y logró extraer la diosgenina. El siguiente paso consistió en construir un proceso tecnológico para producir en gran escala la progesterona (Marker, 1940:518; Marker, 1940:2525). En cierto sentido, el surgimiento de Syntex estuvo ligado a la producción industrial de las hormonas esteroides, en especial la progesterona.

El producto, desde luego, logró la solución de algunos problemas ginecológicos y la demanda creció considerablemente como se notó en el pedido de

diez toneladas de progesterona de Upjohn a Syntex (Applezweig, 1962:26). Es por esto que Syntex acudió al Instituto de Química para ampliar su planta de investigación.

El Instituto de Química de la UNAM, fundado a principios de los 40 tenía entre sus primeros posgraduados a Alberto Sandoval y Jesús Romo (Estrada, 1983:250). Allí estudiaba Luis E. Miramontes, quien era reconocido por su entrega al estudio de la química. Alberto Sandoval, que fue su profesor en la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, recordó la habilidad experimental de su alumno en las Prácticas de Química Orgánica.

Así, al finalizar la década de los 40, Syntex producía hormonas esteroides con una tecnología de punta que la convirtió en una empresa líder en el ramo. En 1949, al acercarse al Instituto de Química contrató a Octavio Mancera, José Francisco Herrán, Jesús Romo, Alberto Sandoval y a los tesisistas del doctorado José Iriarte, Humberto Flores y Luis E. Miramontes.

Los directores de investigación de Syntex, George Rosenkranz y Carl Djerassi, quedaron satisfechos con los científicos del Instituto de Química y, particularmente, con la capacidad profesional de Luis E. Miramontes, quien más tarde se convirtió en el principal colaborador de Djerassi. Así Syntex logró integrar un excelente grupo de investigadores como Rosenkranz, Djerassi, Romo, Miramontes, Kauffman, Pataki, Sandoval, Iriarte, Mancera, Berlín, Zaffaroni, Casas Campillo (Syntex, 1967:34) y esto le permitió atender diversos proyectos de investigación; sin embargo, se dedicó especialmente a la producción de la cortisona y la síntesis de los compuestos 19-nor-esteroides. Este proyecto estuvo coordinado por Djerassi y Luis E. Miramontes.

Durante muchos años la industria farmacéutica centró sus esfuerzos en producir las hormonas por medio de la síntesis química. El mérito de Syntex reside en la propuesta para producir las hormonas a partir de la extracción de la diosgenina de la *Dioscorea composita*, para producir hormonas esteroides.

### El compuesto 19-nor-esteroide

La expansión de Syntex en el mercado de las hormonas obligó a potenciar sus instalaciones y por ello recurrió al Instituto de Química para fortalecer la investigación científica. Se trataba no sólo de atender los procesos productivos sino de generar nuevos procesos científico-técnicos que mantuvieran a Syntex como líder en el campo de la producción de esteroides.

Miramontes, al incorporarse a Syntex, despliega toda su capacidad profesional que lo convierten en un excelente científico. En 1951, es el principal colaborador de Carl Djerassi, mientras tanto, George Rosenkranz y Jesús Romo realizaban el proyecto de la síntesis de la cortisona. De manera simultánea, propusieron el proyecto de la síntesis de los compuestos 19-noresteroides. En esta investigación Luis E. Miramontes logró la síntesis de la 19-nor-progesterona; una potente hormona progestacional (Miramontes,1951:4117). Uno de los compuestos con mayor potencia progestacional fue la síntesis de 19-nor-17- $\alpha$ -etiniltestosterona conocida comercialmente como noretisterona o noretindrona, (véase la figura 2).

Este compuesto generado por los estudios de Djerassi y Miramontes (Djerassi,1954:4092) está registrado por la patente USA 2744122 y constituye el primer anticonceptivo oral obtenido por síntesis química, cuya página de la bitácora del trabajo experimental de Luis E. Miramontes se muestra en la figura 3.

La calidad profesional de Luis E. Miramontes le permitió hacerse responsable de la Jefatura del Departamento de Investigación de Procesos en Syntex y, a su vez, colaborar como investigador en el Instituto de Química.

Las nuevas políticas de investigación y desarrollo de Syntex y las nuevas alternativas de desempeño profesional de los investigadores generaron un nuevo escenario de la producción de hormonas. A algunos investigadores salen de la empresa. Djerassi, por ejemplo, se incorpora a la universidad de Wayne, Romo al Instituto de Química, Miramontes a la empresa privada mexicana Productos Esteroidales. Más tarde, las empresas farmacéuticas competidora de Syntex, como Searle absorbió a Productos Esteroidales. En Searle también se desempeñó de manera excelente y a finales de la década de los cincuenta asumió la Dirección de Producción, Dirección de Desarrollo y, finalmente, en 1966, la Dirección de Investigación de dicha empresa.

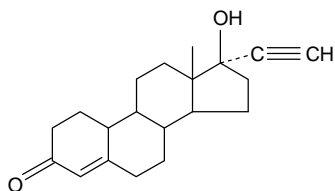


Figura 2. Estructura de la 19-nor-17- $\alpha$ -etiniltestosterona o noretisterona.

114

$C_{20}H_{36}O_2$  - P.M.: 298.91  
C, 80.44 H, 8.78.

15 OCT 1951  
LM-114-C  
 $\lambda_{max}$  240 (436)

CH=CH

LM-114-Au No se disuelve en etil acetato de 19-nor androstendiona en 25 cc de Koff. 200/200. Tablero analítico y reacciona a una reducción de 1g. de Pot. -31.73 en 2500. de alcalinol. amilico terciario. en atmósfera de Nitrogeno  $\lambda_{max}$  240(436) emulgada se para acetileno durante la noche a temperatura ordinaria emulgación mecánica.

LM-114 (1953) A la muestra se le agrega en 50 cc. de agua y se agregan 50 de ácido clorhídrico en 25 cc. de agua; se calienta en baño de vapor y se aromatiza con vapor de agua para el control de la reducción del potasio se logra por calentamiento en glass. col agitando con agitador magnético en atmósfera de nitrógeno. Después del control con vapor se filtra; 7.85; de cristales se separa para muestra para respecto y para análisis CH. -Fuerza muestra a 1331-CHP3 litica T: 188/100 cristalizada de acetato de etil. CD: -11.68 OH litica Parulitacion cuando moléculas para el compuesto por abstracción de H.

LM-114  
C, 80.44  
H, 8.78  
[M] -20.49 12.9 -1.0

W. Miramontes

Figura 3. Bitácora de Luis E. Miramontes en los Laboratorios Syntex al sintetizar la 19-nor-17- $\alpha$ -etiniltestosterona o noretisterona en 1951.

**Miramontes: promotor del desarrollo científico-tecnológico**

Siguiendo su carrera ascendente, ingresa al Instituto Mexicano del Petróleo en 1972 y es responsable de la Jefatura de la División de Investigación de Procesos Petroquímicos. Durante la etapa de Productos Químicos Mexicanos (Proquivemex) es Jefe de la Planta Piloto para la elaboración de tecnología para industrializar los esteroides de la semilla de la *Yucca filifera* de la Comisión Nacional de las Zonas Áridas, dependiente de Conacyt. En la década de los ochenta en el Instituto Mexicano del Petróleo, se desempeñó con mucho éxito como: Jefe de la División de Agroquímica, Jefe de la División de Productos Químicos y Aditivos, Gerente de Servicios de Apoyo Tecnológico, Subdirector de Desarrollo Profesional y Subdirector de Investigación Básica de Procesos en el Instituto Mexicano del Petróleo respectivamente.

En los últimos siete años se ha desempeñado como Director de Operaciones del Colegio Nacional de Ingenieros Químicos y de Químicos, AC, y actualmente asesora a industriales e investigadores de manera privada.

### La producción científica

Miramontes ha transitado por diferentes ámbitos académicos y directivos, asumiendo sus funciones con mucho entusiasmo y responsabilidad. Lo mismo sucedió al incorporarse como investigador en Syntex, una prueba de esto es la síntesis de los compuestos antiovlutorios. Los primeros trabajos científicos, relacionados con la síntesis de la 19-norprogesterona (Miramontes, 1951:3540; Djerassi, 1953:4440), la síntesis de 19-nor-17 $\alpha$ -etinitestosterona y la 19-nor-17 $\alpha$ -metilttestosterona (Djerassi, 1954:4092), tienen una función social y, a su vez, obtuvo un importante reconocimiento internacional en la química de esteroides (Djerassi, 1954; Miramontes, 1951; Djerassi, 1956, USP)

Por otra parte, en relación a la producción tecnológica, Miramontes registró varias patentes y generó una tradición en los investigadores al registrar sus patentes tanto en México como en el extranjero, como el Método para Preparar Derivados del Ciclopentanofenantreno. C. Dejerassi, Luis Miramontes C y G. Rosenkranz. Patente Mexicana de Invención Núm. 56,150. Septiembre de 1955; el compuesto 17 $\alpha$ -methyl-19nortestosterona. C. Djerassi, Luis E. Miramontes, G. Rosenkranz. Patente de los EE.UU. de Norteamérica 2,774, 777 Diciembre 18, 1956, y la patente que le ha dado reconocimiento internacional es la del compuesto 19-nor-17 $\alpha$ -etinitil-  $\Delta^4$ -andostano-17 $\Delta\beta$ -ol-20 ona. C. Djerassi, Luis E. Miramontes C., G. Rosenkranz. Patente de los EE.UU. de Norteamérica Núm. 2,744,122. Mayo 1, 1956. En su haber tiene 25 patentes registradas entre compuestos, métodos de obtención, procedimientos mejorados y unas 15 solicitudes en trámite hasta el momento.

En su labor como docente trabajo como profesor de Química de Procesos Industriales en la Facultad de Química de 1967 a 1976, posteriormente impartió la asignatura de Procesos Químicos Orgánicos, Química Orgánica en la Universidad Iberoamericana de 1968 hasta 1975. Dentro de ésta actividad ha dirigido cuarenta y tres tesis profesionales, en la que destaca “La Nueva Síntesis Parcial de Compuestos Esteroidales Aromáticos” de José Luis Mateos en 1953.

### Premios y distinciones

Es indudable que después de una ardua carrera profesional con producción científica, llega el reconocimiento. De esta manera, en la década de los ochenta son otorgados los siguientes nombramientos: Perito en el Área de Producción de Esteroides e

Investigación Tecnológica por el Colegio Nacional de Ingenieros Químicos y Químicos, A.C.; Investigador Distinguido del Instituto Mexicano del Petróleo por su contribución científica y tecnológica en la obtención de patentes nacionales y extranjeras; Premio “Celanese” de Tecnología Química; Estancia en el Salón de la Fama para inventores. En la Oficina de Patentes de Estados Unidos, por la patente USA 2744122 mayo 1; La presea “Estado de México” en el área de Ciencias y Artes, en la modalidad de Tecnología y Diseño “Ezequiel Ordoñez”; y no faltaría el Premio Nacional de Química “Andrés Manuel del Río”. También en su tierra natal ha sido declarado Hijo Predilecto de la Ciudad de Tepic y galardonado con la Presea “Amado Nervo”, Finalmente en la Secretaría de la Salud se le dio el reconocimiento por su aporte científico que contribuyó a impulsar el Programa Nacional de Planificación Familiar en México.

### El impacto de la investigación

Después que sintetizaron la noretisterona o noretindrona, la compañía proporcionó esta sustancia a diversos investigadores, entre ellos a Roy Hertz, de los Institutos de Sanidad, Gregory Pincus, de la Fundación Worcester y a A. Lipschutz de Chile, para realizar investigaciones clínicas y biológicas, las cuales apenas se iniciaban en México (Djerassi, 1996: 67).

Djerassi expuso los resultados de la actividad biológica de la noretisterona en la División Química Médica de la Sociedad Americana de Química, en 1952. Con este compuesto Syntex entró al mercado de antiovlutorios vía oral. Posteriormente, en 1956, el compuesto se patentó (norethindrone, US Pat. 2,744,122) y fue la primera especialidad farmacéutica de Syntex (Applezweig, 1969:66). Posteriormente, ésta decidió otorgar licencia de la noretisterona a Parke-Davis y R.E. Squibb de Estados Unidos, así como a Schering A.G. de Alemania, Ciba de Suiza y Organon de Holanda. Posteriormente, también se otorgó licencia del ingrediente activo de la “píldora” a Ortho Pharmaceutical Corporation y a Parke-Davis, hasta que Syntex puso a la venta la píldora “Norinyl”, en 1964 (Gereffi, 1986:112).

Para los siguientes años, algunas compañías como G.D. Searle, elaboraron algunos compuestos semejantes, como el noretinodrel, que también es un antiovlutorio. De este modo se abrió de manera creciente un campo en la industria farmacéutica de los “anticonceptivos orales”.

## Conclusiones

Luis E. Miramontes forma parte del grupo de químicos que se formó en los años 40 que forjaron el México moderno. Miramontes, al lado de Jesús Romo, José Iriarte, Carlos Casas Campillo, Enrique Batres, Juan Berlín, Humberto Estrada, José F. Herrán, Alfonso Romo de Vivar, entre muchos otros, son representativos de esa generación pujante que soñó con una industria nacional, fundada en la construcción de una tecnología mexicana. Es el grupo de mexicanos que crearon instituciones que fomentaron el desarrollo científico-tecnológico.

En la actualidad, nuestro país se encuentra inserto en la aldea global, en un proceso de mundialización. Esto, desde luego, no es nuevo. Desde el siglo XVI México palpita al ritmo del mundo. También, desde el siglo XVI México ha aportado su tecnología; sin embargo, hoy más que nunca, se hace necesario impulsar la investigación científica y tecnológica en el que la empresa pública y la empresa privada asuman su cuota de responsabilidad.

Nuestras instituciones educativas han generado profesionales de alto nivel cuyo talento se utiliza ante el escaso interés de la empresa privada por fomentar la investigación científica. A mediados del siglo, cuando surgió Syntex, se dió una estrecha vinculación entre la producción industrial y la producción científica y el ingeniero Luis E. Miramontes es un claro ejemplo. Miramontes no sólo es una persona ejemplar, sino un claro ejemplo de cómo insertarse en la globalidad actual para los nuevos profesionales de la química. ▣

## Agradecimiento

El autor agradece al IQ Luis E. Miramontes por los materiales brindados para esta investigación.

## Bibliografía

- Applezweig, N. (1962). *Steroid Drugs*. Mc Graw Hill, New York.
- Applezweig, N. (1969). "Steroids". *Chemical Week*, 17 mayo, 58-72.
- Casas, R. (1985). *El estado y la política de la ciencia en México*. UNAM, México.
- Conferencia del Dr. Luis E. Miramontes en la Sociedad de Gineco-Obstetricia de Nayarit, México, abril de 2000.
- Dejerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G. (1953). "19-Norprogesterone, A Potent Progestational Hormone", *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4440-4442.
- Dejerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Sonheimer, F. (1954). "Synthesis of 19-Nor-17- $\alpha$ -ethynyltestosterone and 19-nor-17- $\alpha$ -methyltestosterone", *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 4092-4094.
- Djerassi, C.; Lippman, A.E.; Grossman J. (1956). "1-methyl-19-norprogesterone and 1-methyl-19-nor-17-hydroxyprogesterone", *J. Am. Chem. Soc.*, 78: 2479-2481.
- Dejerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G., USP 2,744,122.
- Djerassi, C. (1990). *Steroid made it possible*. American Chemical Society, Washington.
- Estrada, H. (1983). *Historia de los Cursos de Posgrado UNAM*. UNAM, México.
- Garriz, A. (1991). *Química en México. Ayer, hoy y mañana*. Facultad de Química, UNAM, México.
- Gereffi, G. (1986). *Industria farmacéutica y dependencia en el tercer mundo*. Fondo de Cultura Económica. México.
- Lehmann, P. (1992). "Early history of steroid chemistry in Mexico: the story of three remarkable men", *Steroid*, 57: 403-408.
- Lehmann, P.; Bolívar, A.; Quintero, R. (1970). "Russell E Marker, pionero de la industria de los esteroides. Biografía y bibliografía científica", *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 14 (3), 133-144.
- Mancera, O.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Sondheimer, F.; Djerassi, C. (1953). "The reaction of peracids with enol acetates of <sup>7-8</sup>Keto and <sup>9-11</sup>Keto Steroid Sapogenins". *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4428.
- Mateos, J. L.; Miramontes, L. (1953). "Nueva síntesis parcial de la 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona aromática". *Boletín del Instituto de Química, UNAM*, 5(3), *Chemical Abstracts* 49, 8327.
- Marker, E. Russell.; Rohrmann Ewald (1940a). "Sterols. LXXXVIII. Pregnenediols from sarsasapogenin", *J. Am. Chem. Soc.* 62: 518 - 520.
- Marker, E. Russell.; Tsukamoto, T.; Turner D.L. (1940b). "Sterols. C. Diosgenin", *J. Am. Chem. Soc.*, 62: 2525-2532.
- Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Djerassi, C. (1951). "Steroids. XXII. The synthesis of 19-nor progesterone", *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 3540-3541.
- Miramontes, L.; Djerassi, C.; Rosenkranz, G. (1953). "Síntesis de la 19-norprogesterona, la hormona de mayor poder progestacional", en *Memorias del Congreso Científico Mexicano*, 2:120-123. México.
- Miramontes, L.; Romero, M.A. (1955). "Preparation of Hecogenin Azine and Hecogenin Acetone Azine", *Chemistry and Industry*, 1958:1595.
- Miramontes, L.; Aguinaco, P.; Romero, M. (1960). "Synthesis of 6-methyl steroids", *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 6153-6155.
- Miramontes, L. (2001). La industria de esteroides en México y un descubrimiento que cambió el mundo, en *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 45 (3) 102-104.
- Rosenkranz, G, G.; Pataki, J.; Djerassi, C. (1951). "Steroids. XXV. Synthesis of cortisone", *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 4055-4056.
- Rosenkranz, G. (1992). "From Ruzicks terpenes in Zurich to Mexican steroids via Cuba", *Steroids*, 57:409-417.
- Sandoval, A.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Djerassi, C.; Sondheimer, F. (1953). "19-Nordesoxicorticosterone, a Potent Mineracorticoid Hormone", *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4117.
- Sandoval, A.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Djerassi, C. (1951). "The Dienone Phenol Rearrangement", *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 990.
- Syntex, *Una corporación y una molécula. Historia de la investigación en Syntex*. Impresión de Litoarte FF.DD de Cuernavaca 683. Laboratorios Syntex. México, D.F. 1967.