

Una mirada a las solicitudes de patente de Syntex (1945-1956): invenciones sobre hormonas y otras moléculas

Martín Caldera Villalobos*

Resumen

En este trabajo se llevó a cabo una revisión de las solicitudes de patente presentadas ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) por la empresa mexicana Syntex en el periodo comprendido entre 1945 y 1956. Dichas solicitudes son producto del intenso programa de investigación desarrollado por la empresa y dan testimonio de los logros científicos alcanzados en sus laboratorios. A partir de la información contenida en dichas solicitudes, se identificaron los años de mayor producción de solicitudes de patente en los laboratorios de Syntex, así como las líneas de investigación desarrolladas con mayor énfasis. Además de la investigación en compuestos esteroidales, el análisis de las patentes reveló la existencia de investigaciones enfocadas en otros compuestos de interés farmacéutico como las sulfaniltiureas. Por último, se llevó a cabo una identificación de los científicos que colaboraron en las investigaciones de esta empresa.

Palabras clave: Esteroides, farmacia en México, andrógenos, progestágenos, sulfaniltiureas, Syntex.

Abstract

A review of the patent requests filed at the Mexican Institute of Industrial Property (IMPI) by the company Syntex from 1945 to 1956 was carried out. These requests reflect the intense research program developed by the company and testify the scientific achievements reached within its laboratories. Based on the information contained in said applications, the years of greatest scientific production in Syntex's laboratories were identified; as well as the research topics developed with greater emphasis. In addition to extensive research on steroidal compounds, the analysis of patents revealed the existence of research focused on other compounds of pharmaceutical interest, such as sulfonylthiureas. Finally, recognition of the scientists who collaborated in this company's investigations.

Keywords: Steroids, pharmacy in Mexico, androgens, progestogens, sulfonylthiureas.

Introducción

El 21 de enero de 1944 se fundó en la Ciudad de México la compañía Syntex S.A., teniendo como miembros fundadores a Emeric Somlo (1882-1966), Frederick Lehmann (1853-1931) quienes fueron inversionistas y Rusell E. Marker (1902-1995) quien fue científico. Esta compañía nació con el objetivo de explotar un descubrimiento hecho por Marker que consistía en la conversión de la *diosgenina*, un compuesto esterooidal encontrado en las plantas nativas de México *Dioscorea mexicana* y *Dioscorea composita*, en

progesterona mediante una secuencia de reacciones denominada degradación de Marker¹. La producción de progesterona en Syntex mediante este método permitió abaratar el precio de la progesterona en el mercado mundial. Sin embargo, un año después de la fundación de Syntex, Marker abandonó la compañía, dejando a Somlo y Lehmann incapaces de llevar a cabo la conversión de la *diosgenina* en progesterona. Ante esta situación, ambos empresarios contrataron a George Rosenkranz y a un grupo de científicos con el objetivo de encontrar una forma realizar dicha conversión y continuar así con la producción de esteroides de bajo costo en la compañía².

Con la llegada de George Rosenkranz en 1945 y posteriormente la de Carl Djerassi en 1949,³ entre otros, se inició un programa de investigación que obtendría logros científicos de dimensiones colosales. Los descubrimientos hechos en Syntex desencadenaron importantes cambios económicos, científicos, políticos y sociales a nivel global. Uno de ellos fue la reconfiguración del oligopolio de las compañías farmacéuticas internacionales. Específicamente en el mercado de los esteroides, se destruyó la supremacía europea para dar paso a un monopolio establecido en México respaldado mediante políticas económicas de Estado. Otra consecuencia fue la formación de un grupo de investigación con liderazgo mundial que operaba en un país en vías de desarrollo, lo cual resultaba insólito para su época⁴. Pero la mayor repercusión nacida de las investigaciones de Syntex fue el desarrollo del primer compuesto anovulatorio, que conduciría a la invención de la píldora anticonceptiva y al surgimiento de conceptos como la anticoncepción, la planificación familiar, y la paternidad sustentable, los cuales dieron origen a debates éticos y morales en un contexto social agitado.⁵ La reconfiguración poblacional producto del control de la natalidad tiene consecuencias sociales del mayor impacto, y preparó la coyuntura para el surgimiento de la justicia social desde el feminismo.

Syntex representa uno de los momentos más trascendentes para el desarrollo de la química en México y la relevancia de sus aportes científicos ha sido estudiada y reseñada por diferentes autores, destacando como las más importantes la síntesis de la progesterona a partir de la diosgenina, la síntesis parcial de estrógenos naturales, la obtención de la cortisona a partir de la diosgenina y la síntesis de la noretindrona^{6,7}. Aunque, sus investigaciones condujeron a muchos más descubrimientos e invenciones, los cuales quedaron plasmados en publicaciones especializadas como artículos científicos, tesis profesionales y patentes.

A la posteridad, la venta de la empresa a la compañía estadounidense Ogden Corporation implicaría que el equipo de investigación de

*Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila.

Syntex se trasladara a Palo Alto, California, dejando en México únicamente la infraestructura necesaria para la elaboración de materias primas y productos intermediarios basados en esteroides.

Antecedentes

En un trabajo previo, Hernández-García y colaboradores realizaron un estudio bibliométrico sobre la investigación en esteroides en el periodo comprendido entre 1935 y 1965, encontrando que el 54% de las publicaciones relevantes sobre esteroides en revistas científicas fueron producidas por Syntex en colaboración con la Universidad Nacional Autónoma de México⁸. Dicha investigación fue realizada a partir de las bases de datos de Chemical Abstracts, Web of Science, así como el portal TESIUNAM. De acuerdo con estos autores, entre los años de 1944 y 1955, estos grupos de investigación se volvieron líderes mundiales y tuvieron influencia tanto en las revistas especializadas en este campo de la química orgánica como en la generación de un gran número de patentes.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es investigar las contribuciones científicas de la empresa Syntex mediante la revisión de las solicitudes de patente nacionales presentadas por la empresa, en el periodo comprendido entre 1945 y 1956.

Método

Se identificaron las solicitudes de patente presentadas por Syntex de 1945 a 1956, cuantificando la producción anual de solicitudes realizadas, así como el número de contribuciones hechas por cada uno de los investigadores de Syntex. Se clasificó y comparó el contenido de dichas solicitudes de patente. Se estableció 1945 como inicio para esta investigación ya que es el año en que Syntex contrató a George Rosenkranz para crear y dirigir el programa de investigación de la empresa tras la salida de Russell E. Marker. El año de término para el periodo de estudio es 1956, cuando la compañía Syntex fue vendida a la empresa estadounidense Ogden Corporation y que además está marcado por la salida de Emeric Somlo, uno de los miembros fundadores de la empresa^{4,9}.

Para realizar esta investigación se consultaron fuentes primarias, consistentes en las publicaciones hechas en la Gaceta de la Propiedad Industrial del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI). Dichas fuentes están digitalizadas y están disponibles en el acervo de patentes del IMPI a través del portal <http://siga.impi.gob.mx>. De estas publicaciones se extrajo la siguiente información: fecha de presentación de la solicitud de patente, nombres de los inventores, título de la patente y resumen de la patente. A partir de los datos obtenidos, se realizó un estudio cuantitativo sobre el número de solicitudes presentadas por año ante el IMPI. También se realizó un análisis cualitativo y comparativo del contenido de las patentes, para clasificarlas por contenido temático. Por último, se cuantificó el número de solicitudes de patente presentadas por cada autor.

Para comprender la relevancia de estas solicitudes de patente, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los artículos científicos publicados entre 1950 y 1956 en la base de datos de Chemical Abstracts para contrastar tendencias en los tópicos de interés entre ambos tipos de publicaciones.

Hipótesis

El estudio de las solicitudes de patente de la empresa Syntex permite conocer las líneas de investigación desarrolladas por Syntex, así como la evolución de éstas. El análisis cuantitativo y comparativo de la información contenida en las patentes permite dimensionar la magnitud y relevancia (ponderar/evaluar) de las contribuciones científicas hechas por esta empresa en una rama de la química altamente especializada.

Resultados

Se encontraron 196 solicitudes de patente en la sección Patentes de la Gaceta de la Propiedad Industrial del IMPI en el periodo de estudio establecido. En los documentos revisados no se identificó ninguna solicitud de patente que indique explícitamente haber sido presentada durante los años 1945-1948.¹ En la Figura 1 se muestra el número de solicitudes de patente presentadas por

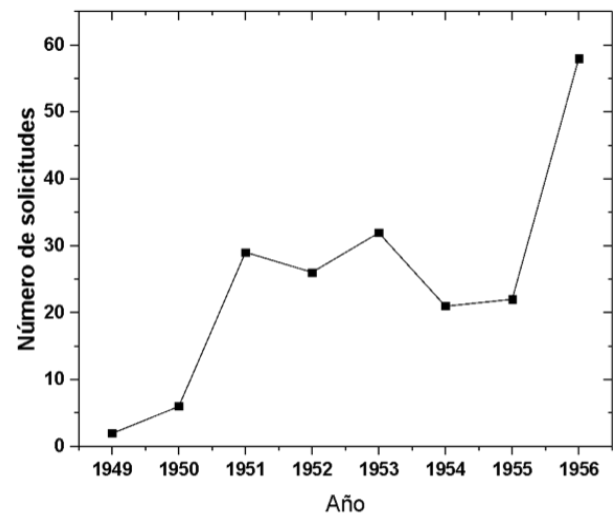


Figura 1. Número de solicitudes de patentes presentadas por Syntex ante el IMPI entre 1949 y 1956.

Syntex en dichos años.

Durante 1949, Syntex presentó ante el IMPI únicamente dos solicitudes de patente. Al año siguiente, el número de solicitudes se incrementó a 6 y durante los tres años siguientes se elevó a más de 25. Durante 1954 y 1955, el número de solicitudes de patente disminuyó a 21 y 22 respectivamente y por último en 1956 se incrementó drásticamente hasta alcanzar el número de 58 solicitudes. El reducido número de solicitudes entre 1945 y

¹ Se localizó la patente con número 46673 puesta en circulación el 31 de diciembre de 1949 que lleva por título "Procedimiento para preparar productos de transformación de sapogeninas". Dicha solicitud tiene por inventores a George Rosenkranz y Stephen Kauffman, quienes eran parte del grupo de científicos contratados por Syntex para trabajar en su programa de investigación. Con base en estos datos, es posible que dicha solicitud de patente haya sido presentada ante el IMPI en los años correspondientes al periodo temporal estudiado en este trabajo. Sin embargo, no es posible comprobarlo y por lo tanto este documento fue excluido del análisis.

1950 nos hace pensar que éste fue un periodo de latencia y que los resultados del programa de investigación tardaron un tiempo en fructificar.

La revisión de los títulos de las solicitudes de patente permitió identificar algunas de las líneas de investigación que se realizaban dentro de los laboratorios de Syntex. Los títulos de las solicitudes de patente confirman que las actividades de investigación de Syntex se enfocaban principalmente en la síntesis de compuestos esteroideos. De las 196 solicitudes de patente analizadas, 85 presentan títulos como “Síntesis de derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno” o “Método de preparación de derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno”, por mencionar sólo dos. Dichos títulos son frecuentes hasta 1953; a partir de ese año, los títulos de las solicitudes de patente son más específicos y hacen referencia a sustancias como la testosterona, la cortisona, el androstano y la norprogesterona. Del análisis de los resúmenes de las patentes se pudieron identificar con más especificidad los temas de investigación desarrollados por Syntex en sus laboratorios, los cuales fueron clasificados en 11 categorías como se ilustra en la Figura 2.

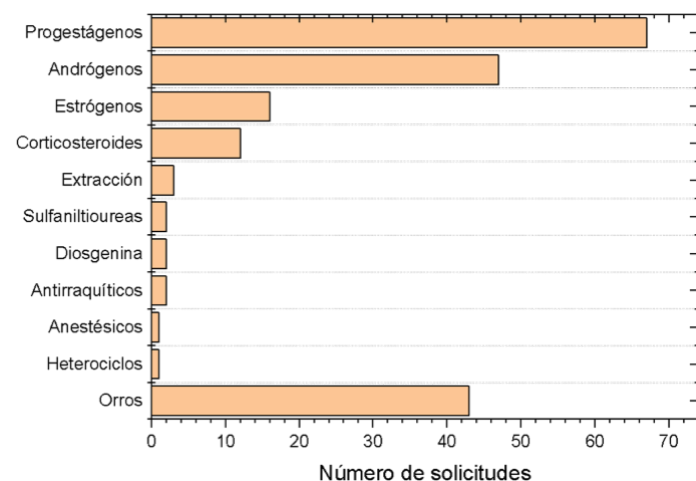


Figura 2. Número de solicitudes de patente presentadas por Syntex clasificadas por temática.

De las 196 solicitudes de patente presentadas por Syntex, 64 hacen referencia a la preparación progestágenos y 47 a la preparación de andrógenos, las cuales juntas representan el 34 y 24% de todas las solicitudes revisadas. Después de estos tópicos, siguen las patentes relacionadas con la síntesis de estrógenos y corticosteroides, encontrando un total de 16 (8%) y 12 (6%) de solicitudes, respectivamente. En la categoría denominada “otros”, se agruparon aquellas solicitudes de patente que reportan métodos para sintetizar variedad de compuestos que, si bien son esteroideos, no pertenecen a alguna de las categorías hormonales antes mencionadas. Estas solicitudes presentan métodos para llevar a cabo halogenaciones, oxidaciones y otras reacciones específicas sobre compuestos esteroideos, pero no están enfocadas a obtener algún derivado en particular. El resto de las solicitudes de patente analizadas reporta métodos de extracción de algunos compuestos esteroideos a partir de plantas, la preparación de un compuesto esteroideo con actividad anestésica y la preparación de dos compuestos relacionados estructuralmente con la vitamina D que poseen actividad antirraquítica. Por último, se encontraron dos solicitudes de patente que mencionan la preparación de

sulfaniltiureas y una solicitud que reporta un método para mejorar la síntesis de la 2-aminopiridina.

Con respecto a la evolución temporal de los intereses de investigación de los laboratorios de Syntex, podemos observar la preparación de progestágenos fue de interés desde el inicio de las actividades de investigación de la empresa (Figura 3), y justamente una de las primeras solicitudes de patente corresponde a este tema. Las solicitudes de patente de Syntex con respecto a los progestágenos se incrementó durante 1950 y 1951 y alcanzó su valor máximo en 1952. A partir de ese año, el número de solicitudes de estas patentes disminuyó, pero se mantuvo como un tema de investigación relevante para la empresa. En cuanto a los andrógenos, las primeras solicitudes de patente se encontraron en 1951, pero su número incrementó de manera notable a partir de 1953 y particularmente en 1956, representando la mayor proporción de las solicitudes de patente y mostrando así el interés de la empresa por la síntesis de andrógenos. Para el resto de las categorías temáticas establecidas en este trabajo, no se observa una tendencia temporal clara sobre la popularidad de los tópicos; estas solicitudes de patente aparecen de forma intermitente, lo que refuerza la idea de que los esfuerzos e intereses de Syntex se enfocaron principalmente en los progestágenos y en los andrógenos.

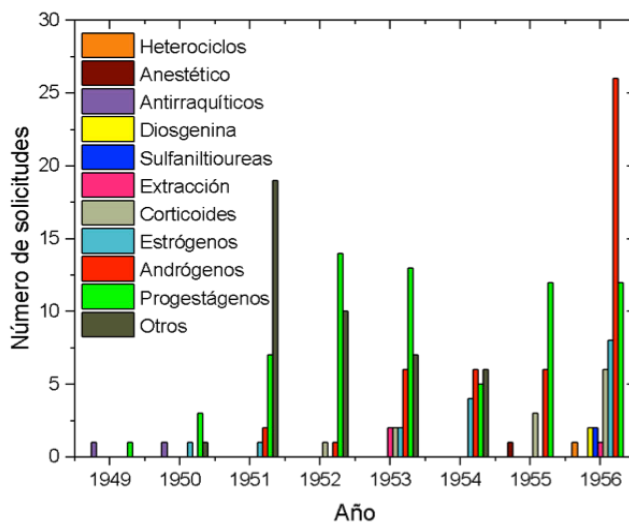


Figura 3. Solicitudes de patente presentadas por Syntex clasificadas por año y por temática.

En la tabla I se muestran los nombres de los inventores identificados en las solicitudes de patente, así como el número de solicitudes por año por cada inventor. Como podemos observar, el nombre más frecuente es el de George Rosenkranz, quien aparece en 165 de las 196 solicitudes. Esto resulta razonable, ya que su función era precisamente dirigir el programa de investigación de la empresa (Tabla I). En segundo plano, encontramos los nombres de Howard J. Ringold, Carl Djerassi y Franz Sondheimer, quienes también eran parte del grupo de investigación de Syntex. Asimismo, resalta el nombre de Luis Miramontes, conocido por efectuar la síntesis de la noretindrona, sustancia que constituye el principio activo de la primera píldora anticonceptiva. Cabe mencionar que, de los 27 nombres recopilados, únicamente dos corresponden a personas que pueden identificarse como mujeres: Catalina Arriaga y Armida Dorante, con dos y una solicitudes sometidas, respectivamente.

Tabla 1. Nombres de los científicos participantes de las invenciones de Syntex.

Nombre	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	Total	%
George Rosenkranz	2	6	27	20	25	13	20	52	165	84.2
Howard J. Ringold			2	3	4	4	5	45	63	32.1
Carl Djerassi		2	29	16	6	6	2	1	62	31.6
Franz Sondheimer				6	23	14	14	1	58	29.6
Alejandro Zaffaroni				4	7	3	2	5	21	10.7
Octavio Mancera			5	2	3	2	2		14	7.1
Gilbert Stork			6	1	2	3	1		13	6.6
Stephen Kaufmann	2	4		1	1			2	10	5.1
John Pataki	2	3	1	3					9	4.6
Jesús Romo		2	4		1				7	3.6
Benjamin A. Rubín				4					4	2.0
Fred A. Kincl								4	4	2.0
Luis Miramontes			3						3	1.5
Alberto Sandoval				1		1			2	1.0
Alan J. Lemín						2			2	1.0
Catalina Arriaga							2		2	1.0
Juan Mandoki							2		2	1.0
Cuauhtémoc Krumheller							2		2	1.0
Esteban Volkov								2	2	1.0
John Berlin		1							1	0.5
Bjarte Loken						1			1	0.5
Félix Córdoba						1			1	0.5
Carlos Casas Campillo						1			1	0.5
José Luis Higareda							1		1	0.5
Armida Dorante							1		1	0.5
Óscar Domínguez							1		1	0.5
José Iriarte								1	1	0.5

Discusión de resultados

Como es sabido, uno de los desarrollos científicos más importantes hechos por Syntex fue la preparación de la 19-nor-17- α -etinilttestosterona, también conocida como noretindrona o noretisterona, la cual fue sintetizada por Luis Miramontes en octubre de 1951¹⁰. Esta sustancia se convertiría en el principio activo de la primera píldora anticonceptiva desarrollada en el mundo con una enorme repercusión a nivel global. La solicitud de patente que contiene dicha invención tiene el número 49414 con el título "Método para preparar derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno" y declara como autores de la invención a Carl Djerassi, Luis Miramontes y George Rosenkranz. La solicitud, presentada ante el IMPI el 22 de noviembre de 1951, sería concedida el 10 de febrero de 1958, otorgando el número de patente 58545. En el resumen de esta solicitud podemos leer:

"El método para preparar la 17^a-etnil-19-nor-testosterona, método que consiste en a) reducir un éter de la estrona por reacción con un metal alcalino en solución de amoníaco líquido en presencia de un alcohol, hidrolizar en medio ácido el grupo éter en el producto de esta reducción, así como oxidar su grupo oxhidrilo en C-17 al grupo ceto, para producir la 19-nor- Δ^4 -androstene-3,17-diona, b) proteger selectivamente el grupo 3-ceto por formación de la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^3,5$ -androstadien-17-ona, c) convertir el grupo ceto en C-17 de este último compuesto en el agrupamiento 17^a-etnil-17b-hidroxi, y d) regenerar el agrupamiento Δ , 4-3-ceto, para obtener la 17^a-etnil-19-nor-testosterona."

Como podemos ver, se hace mención de la ruta sintética empleada para obtener el compuesto, pero no se hace mención de su uso, ya que el desarrollo de la píldora y los estudios clínicos y toxicológicos serían llevados a cabo posteriormente por la Fundación Worcester en Estados Unidos.⁵

El nombre de Luis Miramontes aparece en dos solicitudes más, identificadas con los números 31515 y 32543, que llevan por título “Nuevo método para obtener en estado puro ciertos derivados del ciclopentano-perhidrofenantreno” y “Método para preparar derivados del ciclopentano perhidrofenantreno”, respectivamente. En la primera de estas solicitudes se describe el método para preparar derivados del 3-alcoxi-A Δ 2,5(10)-estradiol, mientras que la segunda reclama la forma de preparar la 17 α -metil-19-nor-nortestosterona, cual se encuentra relacionada estructuralmente con la 17 α -etinil-19-nor-nortestosterona. La primera de ellas fue presentada el 4 de junio de 1951 y la segunda el 22 de noviembre del mismo año.

Sin duda la investigación sobre esteroides (particularmente progestágenos y andrógenos) fue el campo de investigación donde Syntex obtuvo un alto grado de especialización. Pero, resulta interesante la existencia de solicitudes de patente que reclamaban invenciones alejadas del campo de los esteroides, como son los compuestos heterocíclicos y las sulfaniltiureas.

El 3 de mayo de 1956 Syntex presentó ante el IMPI la solicitud de patente número 43581 con título “Mejoras en el método para preparar la 2-aminopiridina”, cuyo resumen dice lo siguiente: sic. “El método para preparar la 2-aminopiridina por la reacción de la guanidina o una de sus sales o de sus compuestos intermediarios que se forman a partir de este como medio de reacción un ácido mineral acuoso concentrado”. La solicitud, presentada por Fred A. Kincl y Jorge Rosenkranz, fue otorgada el 2 de diciembre de 1958 con número de patente 59493. Cabe mencionar que esta solicitud fue iniciada apenas unas semanas antes de que ocurriera la venta de Syntex a Ogden Co., y la fecha en que fue concedida corresponde a la época en que Syntex ya estaba integrada en una empresa multinacional.

Del mismo modo, el 31 de julio de 1956 Fred A. Kincl, Esteban Kaufmann y Jorge Rosenkranz presentaron dos solicitudes de patente que reclamaban derechos sobre dos invenciones que tampoco estaban relacionadas con los esteroides, que era el área en que se había especializado Syntex. La solicitud 45406 lleva por título “Método para preparar sulfaniltiureas sustituidas” y en su resumen se lee: sic. “El método para preparar N'-alquil-sulfaniltiureas, método que consiste en condensar isotiocianatos de alquilo con sales metálicas, preferentemente de metales alcalinos, de benceno sulfonamidas sustituidas en posición “para” con un sustituyente convertible en un grupo amino, y 2) transformar este sustituyente en un grupo amino libre”. Esta solicitud fue concedida el 18 de mayo de 1959 con número de patente 60289. Por su parte, la solicitud con número 45407 lleva por título “Método para preparar toluensulfonil tiureas” y su resumen indica: sic. “El método para preparar N'-alquil-toluensulfoniltiureas por condensación de isotiocianatos de alquilo de 2 hasta 6 átomos de carbono con sales de metales de la toluensulfonamida, preferentemente sales alcalinas condensación que se logra por calentamiento en un solvente orgánico inerte en esta reacción, tal como el tolueno, preferentemente a 80-90°C y durante aproximadamente 3 horas, optativamente bajo presión aumentada”. Dicha solicitud fue concedida el 12 de enero de 1960 con número de patente 61481. Ambas solicitudes fueron presentadas unos meses después de efectuarse la venta de Syntex a Ogden Co.

En la revisión de la base de datos de Chemical Abstracts se encontró un artículo publicado en 1952 por la revista *Chemical Reviews* en el que el autor Frederick Kurzer menciona que la investigación relacionada con los derivados sulfanilícos de la urea y la tiourea se había incrementado a partir de 1940 debido a su gran potencial quimioterapéutico¹¹. Ambas clases de compuestos están relacionadas estructuralmente con la sulfonilamida y en aquél entonces se les atribuían principalmente actividades antibacterianas y antimicóticas; de hecho, estudios realizados en épocas previas habían mostrado que los derivados de la sulfanilamida sustituidos en el átomo de nitrógeno también presentaban actividad quimioterapéutica¹².

Debido a que las sulfonilureas no pueden prepararse mediante la reacción de una urea con un haluro de sulfonilo, se había realizado una búsqueda de métodos alternativos que permitieran su obtención. Uno de los métodos reportados para esa fecha consistía en hacer reaccionar cloruros de sulfonilo con cianato de plata para generar una especie intermediaria capaz de reaccionar rápidamente con una amina para formar la respectiva sulfonilurea. Sin embargo, este método resultó poco aplicable en la práctica debido a las limitaciones existentes en la preparación de los haluros de sulfonilo¹³. Otro de los métodos reportados en esa época consistía en el uso de reactivos como el ácido cianico o ésteres del ácido isocianico que permitían convertir aminas en ureas. Ambos métodos se pueden considerar una extensión de la síntesis reportada por Wöhler con más de un siglo de antigüedad. De hecho, la síntesis propuesta por Rosenkranz y colaboradores también puede considerarse una extensión de esta misma metodología, aunque enfocándose en el uso de precursores azufrados para la obtención de tiureas en lugar de ureas, como ocurre en los métodos antes descritos.

Cabe mencionar que en esa época existía un interés particular por la sulfaniltiourea y compuestos azufrados relacionados, ya que éstos prometían ser un tratamiento efectivo contra la tuberculosis. Asimismo, se conocía su actividad antimicótica y antibacteriana, lo que los colocaba como sustancias útiles para combatir diferentes patógenos. Dichas propiedades pudieron haber incentivado el interés por esta clase de compuestos dentro del grupo de investigación de Syntex, ya que las sulfonamidas y compuestos relacionados eran sustancias de importancia para la industria farmacéutica de la época. En las solicitudes de patente de Syntex podemos observar la participación de George Rosenkranz y Stephen Kaufmann, ambos miembros del equipo de investigación de Syntex; además resalta la contribución de Fred A. Kincl, quien se especializaba en el campo de la endocrinología, como lo muestran sus libros publicados “Hormone toxicity in the newborn” y “Hormones and the fetus”, publicados en 1990 y 1991, respectivamente. A pesar de ello, el mero nombre de Fred A. Kincl no es suficiente para esclarecer la motivación por la cual fueron llevadas a cabo estas investigaciones.

Para tratar de comprender el contexto en que fueron desarrolladas estas invenciones es importante recordar el contenido de las otras patentes presentadas por Syntex durante 1956. De las 58 solicitudes de patente presentadas, 26 (44.8%) hacen referencia a la síntesis de compuestos de la familia de los andrógenos, 12 (20.7%) a la síntesis de compuestos de la familia de los progestágenos, 8 (13.7%) a la síntesis de compuestos relacionados con los estrógenos y 6 (10.34%) a la síntesis de compuestos

corticosteroides. Estas representan un 96% de las solicitudes de patente presentadas por Syntex durante ese año mostrando que, aunque se exploró la síntesis de otros compuestos de interés farmacéutico, los esteroides se mantuvieron como el principal objeto de investigación en los laboratorios. De este modo, las investigaciones hechas por Syntex sobre las sulfoniltiureas y la 2-aminopiridina pudieron haber resultado de proyectos secundarios. De acuerdo con León-Olivares y Cuevas González-Bravo ninguna de las investigaciones realizadas por Rosenkranz entre 1949 y 1954 tuvo aplicación práctica alguna.¹⁰ Por lo tanto, podemos asumir que estas invenciones presentadas en tiempos posteriores tampoco tuvieron aplicación, aunque hace falta investigar con mayor profundidad.

Conclusiones

El objeto de estudio de esta investigación son las solicitudes de patente presentadas por Syntex, las cuales nos pueden proporcionar información sobre las líneas de investigación desarrolladas en los laboratorios de la empresa, de los científicos que contribuyeron a dichas investigaciones, así como la evolución de los intereses de investigación y cómo ellos condujeron a las invenciones más relevantes de la empresa.

Gracias a la revisión de solicitudes de patente fue posible cuantificar la producción científica desarrollada por la compañía Syntex entre 1945 y 1956, la cual alcanzó su punto más elevado en 1956 año en que la empresa fue vendida a la compañía extranjera Ogden Co. A lo largo del periodo de estudio las líneas de investigación cultivadas en mayor medida fueron la síntesis de progestágenos y de andrógenos. Las líneas de investigación enfocadas en la síntesis de otros compuestos esteroideales como estrógenos y corticosteroides fueron desarrolladas de forma intermitente. La existencia de solicitudes de patentes sobre síntesis de compuestos heterocíclicos y sulfoniltiureas mostró que en los laboratorios de Syntex hubo un interés momentáneo por otras moléculas de interés farmacéutico alejadas del campo de los esteroides. No obstante, las investigaciones realizadas en estos temas no representan una porción notable dentro de las contribuciones científicas de Syntex.

La empresa mexicana Syntex fue activa en la búsqueda de protección industrial y podemos juzgar este periodo como uno en el que el énfasis estuvo en la ciencia básica que prepararía el terreno para la aplicación de estos conocimientos en la salud humana por parte en compañías multinacionales, cambiando las tendencias socio-poblacionales del mundo.

Bibliografía

1. León Olivares, F.El Origen de Syntex, Una Enseñanza Histórica En El Contexto de Ciencia, Tecnología y Sociedad. *Rev. la Soc. Química México* **2001**, *45* (2), 93–96.
2. Raber, L. Steroid Industry Honored. International Historic Chemical Landmark Acclaims Success of Mexican Steroid Industry and a US Chemist Who Made It Possible. *J. Mex. Chem. Soc.* **1999**, *43* (6), 235–237.
3. Djerassi, C. Steroid Research at Syntex: “The Pill” and Cortisone. *Steroids* **1992**, *57* (12), 631–641. [https://doi.org/10.1016/0039-128X\(92\)90016-3](https://doi.org/10.1016/0039-128X(92)90016-3).
4. Gereffi, G. Drug Firms and Dependency in Mexico: The Case of the Steroid Hormone Industry. *Int. Organ.* **1978**, *32* (1), 237–286. <https://doi.org/10.1017/S002081830000391X>.
5. Miramontes, L. E. La Industria de Esteroides En México y Un Descubrimiento Que Cambiaría El Mundo. *Rev. la Soc. Química México* **2001**, *45* (3), 102–104.
6. Renneberg, R. Biotech History: Mexico, the Father of the Pill and the Race for Cortisone. *Biotechnol. J. Healthc. Nutr. Technol.* **2008**, *3* (4), 449–451.
7. León Olivares, F. Amparo Barba En Los Laboratorios Syntex. *Educ. Química* **2011**, *22* (3), 249–253. [https://doi.org/10.1016/s0187-893x\(18\)30141-1](https://doi.org/10.1016/s0187-893x(18)30141-1).
8. Hernández-García, Y. I.; Chamizo, J. A.; Kleiche-Dray, M.; Rusell, J. M. The Scientific Impact of Mexican Steroid Research 1935–1965: A Bibliometric and Historiographic Analysis. *J. Assoc. Inf. Sci. Technol.* **2016**, *65* (5), 1245–1256. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/asi.23493>.
9. Rosenkranz, G. From Ruzicka’s Terpenes in Zurich to Mexican Steroids via Cuba. *Steroids* **1992**, *57* (8), 409–418. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(92\)90085-n](https://doi.org/10.1016/0039-128x(92)90085-n).
10. León-Olivares, F.; Cuevas González-Bravo, G. E. Luis E. Miramontes: Reflexiones a 70 Años de La Síntesis Del Principio Activo Del Primer Anticonceptivo Oral. *Boletín la Soc. Química México* **2022**, *16* (1), 25–29.
11. Kurzer, F. Sulfonylureas and Sulfonylthiureas. *Chem. Rev.* **1952**, *50* (1), 1–46. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cr60155a001>.
12. Bickel, M. H. The Development of Sulfonamides (1932—1938) as a Focal Point in the History of Chemotherapy. *Gesnerus* **1988**, *45* (1), 67–86.
13. Ziegler, C.; Sprague, J. M.; Nhosnh, R. O. H. The Preparation of Alkanesulfonyl Halides. *J. Org. Chem.* **1951**, *16* (4), 621–625.