



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 365 587**

② Número de solicitud: 201030449

⑤ Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **25.03.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **07.10.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
07.10.2011

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES

⑦ Inventor/es: **Pérez-Sala Gozalo, María Dolores y**
Díaz Dacal, Beatriz

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Uso de compuestos con estructura 2-ciclopentenona para la inhibición de enzimas de la familia de las aldo-keto reductasas.**

⑦ Resumen:

Uso de compuestos con estructura 2-ciclopentenona para inhibición de enzimas de la familia de las aldo-keto reductasas.

La presente invención se refiere al uso de una serie de compuestos que poseen un núcleo de 2-ciclopentenona sustituido por cadenas alquílicas y alquénlicas que han demostrado ser inhibidores de enzimas aldo-keto reductasas (AKR), más particularmente de la AKR1B1 y AKR1B10. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones patológicas en las que estas enzimas están implicadas.

ES 2 365 587 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos con estructura 2-ciclopentenona para la inhibición de enzimas de la familia de las aldo-keto reductasas.

5

Estado de la técnica anterior

Las aldo-keto reductasas (AKRs) constituyen una superfamilia de enzimas que catalizan la oxidorreducción de una amplia variedad de sustratos dependiente de NAD(P)(H). Entre las enzimas de esta familia, la aldosa reductasa (AKR1B1) cataliza la conversión de glucosa a sorbitol y se ha demostrado que la dicha enzima juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria, probablemente a través de su capacidad de generar aldehídos lipídicos con efecto proinflamatorio [Ramana *et al.*, *Circulation* 2006, 114, 1838-46]. La AKR1B1 presenta también implicaciones muy importantes en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. En situaciones de hiperglucemia, como ocurre en la diabetes, se produce un incremento en la conversión de glucosa en sorbitol catalizada por la AKR1B1. La aparición de complicaciones diabéticas se ha atribuido a una generación incrementada de sorbitol que puede tener efectos tóxicos y dar lugar a estrés osmótico. Por otra parte, el flujo incrementado a través de esta vía, que se conoce como vía de los polioles, puede dar lugar a desequilibrios en los niveles de NADPH o de NADH y a la producción de estrés oxidativo, que también puede contribuir a la patogenia de las complicaciones de la diabetes. La conexión entre las complicaciones diabéticas y el papel patogénico de la AKR ha sido explorada sobre todo en modelos de neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética. De hecho esta proteína es una diana clave para el desarrollo de fármacos que reduzcan estas complicaciones [Oates, *Curr. Drug Targets*, 2008, 9, 14-36].

Otras enzimas de esta familia, como la AKR1B10, tienen implicaciones en el desarrollo de tumores o en la resistencia de éstos a agentes anticancerígenos. Se ha constatado que la expresión de la AKR1B10 se encuentra elevada en determinados tipos de tumores por lo que actualmente se considera un marcador tumoral. Además se ha demostrado que la inhibición de la AKR1B10 o la reducción de su expresión tiene efecto antitumoral en modelos celulares [Yan *et al.*, *Int. J. Cancer*, 2007, 121, 2301-6], por lo que la búsqueda de inhibidores de esta enzima es un activo campo de investigación.

El rango de compuestos inhibidores de las enzimas de la familia de las aldo-keto reductasas que se han descrito a lo largo del tiempo es muy amplio. Entre los inhibidores disponibles de la AKR1B1 se encuentran el sorbinil, el tolrestat y el zopolrestat. Las concentraciones IC_{50} de estos inhibidores se encuentran en el rango micromolar. Por ejemplo, el sorbinil y el tolrestat poseen IC_{50} de 3,6 μM y 0,4 μM , respectivamente. En el caso de la AKR1B10 se han descrito IC_{50} de 8 μM para Zopolrestat y 100 μM para sorbinil. Sin embargo, a pesar de la amplia batería de compuestos que se ha explorado como potenciales inhibidores de estas enzimas, hasta la fecha muchos de los compuestos desarrollados han resultado poco eficaces en los ensayos clínicos o han presentado múltiples efectos adversos que han impedido su uso en clínica. El compuesto conocido como Epalrestat se ha usado en ensayos clínicos en Japón, aparentemente con buenos resultados en algunos grupos de pacientes. Por ejemplo, se ha documentado un efecto protector frente al desarrollo de la retinopatía diabética, aunque no produjo mejoría una vez instaurada. También ha mostrado efectos positivos en algunos estudios en neuropatía diabética. Se ha propuesto que el compuesto Ranirestat también podría tener utilidad clínica en el futuro, sin embargo las evidencias disponibles no son concluyentes y existe todavía cierta controversia en cuanto al posible uso de los inhibidores disponibles en clínica.

Descripción de la invención

45

La presente invención se refiere al uso de compuestos que contienen estructura ciclopentenona para inhibir la actividad de enzimas de la familia de las aldosa reductasas tanto *in vitro* como en células u organismos.

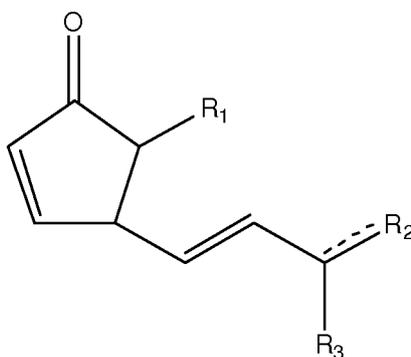
En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

50

55

60

65



(I)

donde

R_1 y R_2 son independientemente grupos alquilos o alquenilos sustituidos o sin sustituir con un número de carbonos entre 1 y 10,

R_3 se selecciona entre hidrógeno o -OH,

----- representa un enlace que puede ser sencillo o doble

o sus isómeros, sales o solvatos,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición mediada por una aldo-keto reductasa.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 7, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "alqueno" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo etc. Los radicales alquenilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

La estructura activa de los compuestos con estructura ciclopentenona es un carbonilo α,β -insaturado que determina la presencia de carbonos electrófilos capaces de sufrir ataques por parte de grupos nucleófilos como los tioles en las proteínas y dar lugar a aductos covalentes que se conocen como aductos de Michael.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, *Z*, *E*), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

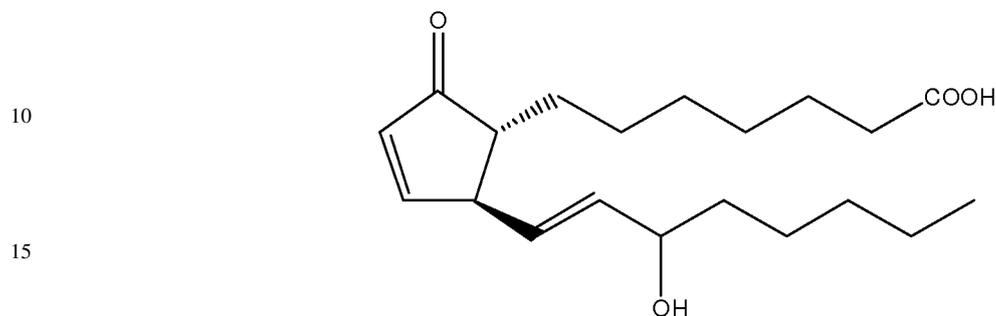
Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales o solvatos.

En una realización preferida de la presente invención el compuesto con estructura ciclopentenona es un prostaglandina del tipo de la PGA_1 , o alguno de sus isómeros o derivados.

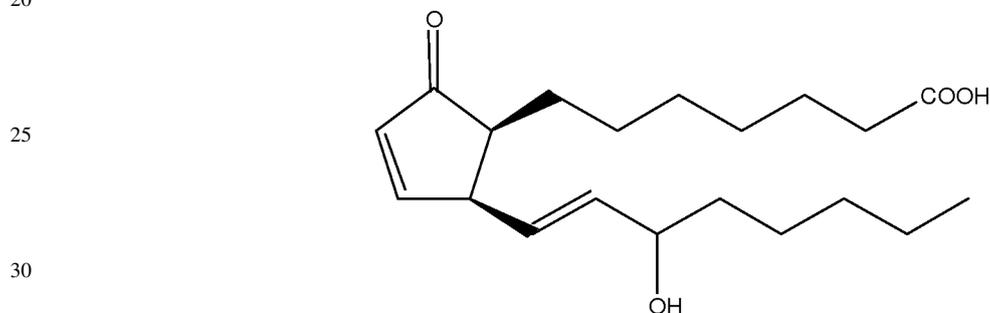
ES 2 365 587 A1

Preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el siguiente grupo:

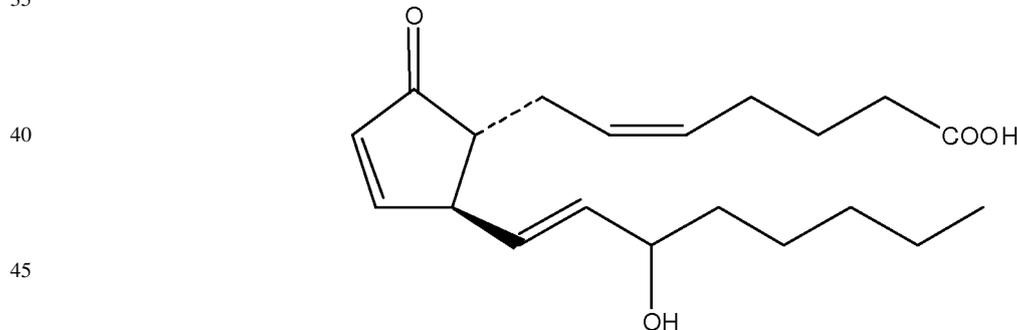
5



20



35



50

o sus isómeros, sales o solvatos,

55

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición mediada por una aldo-keto reductasa.

60

Por tanto, los compuestos de fórmula (I) descritos pueden ser usado como inhibidores de las aldo-keto reductasas en enfermedades y condiciones patológicas en la que estas enzimas están sobreexpresadas, tales como procesos inflamatorios, neuropatías, nefropatías y retinopatías diabéticas, tumores o resistencia de tumores al tratamiento con agentes anticancerosos.

65

Una realización preferida de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula (I) en para la fabricación de un medicamento para combatir las complicaciones diabéticas.

Otra realización preferida de esta invención es el uso de compuestos de fórmula (I) para inhibir la aldosa reductasa en procesos tumorales en los que esta enzima esté sobreexpresada, además de ser usados como terapia coadyuvante del tratamiento anticancerígeno junto con un agente quimioterápico.

Dado que los compuestos aquí descritos interaccionan con las enzimas en un sitio diferente al de la mayoría de los inhibidores disponibles, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en la preparación de inhibidores mixtos que combinaran varios tipos de estructuras para aumentar la potencia o la especificidad de la inhibición.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10

Descripción de las figuras

Figura 1. Inhibición de la AKR1B1 (aldosa reductasa, AR) por concentraciones crecientes de PGA1 *in vitro*.

15

Figura 2. Muestra la inhibición de la AKR1B1 por diversos compuestos *in vitro*.

Figura 3. Muestra la inhibición de la AKR1B10 en células COS7. (A) Células COS7 transfectadas con un plásmido de expresión de la AKR1B10 (B) Células COS7 transfectadas con plásmidos de expresión “vacío” o con los cDNA de la AKR1B10 silvestre o mutada en la cisteína 298.

20

Figura 4. Muestra la inhibición de la actividad aldosa reductasa endógena en células de carcinoma de pulmón A549.

Ejemplos

25

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) como inhibidores de enzimas AKR.

Ejemplo 1

30

Inhibición de la AKR1B1 in Vitro

La AKR1B1 recombinante, obtenida de la casa comercial Wako Chemicals, USA, se incubó a una concentración de 5 μ M en 0,5 mM fosfato sódico, pH 7,0 con 100 μ M DTT y 1% glicerol, en presencia de vehículo (DMSO) o PGA1 a las concentraciones indicadas durante 2 h a temperatura ambiente en 100 μ l de volumen final. A continuación la mezcla de incubación se diluyó con 900 μ l de tampón de ensayo y la actividad enzimática se determinó como se describe más adelante (Figura 1).

35

La AKR1B1 recombinante se incubó, como se describe anteriormente, en presencia de vehículo o de los compuestos indicados a una concentración de 50 μ M, excepto fenofibrato y ciclopentenona (CP) que se usaron a 100 μ M, y 15-desoxi-PGJ2 (15d-PGJ2) que se usó a 10 μ M, durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se determinó la actividad enzimática (Figura 2).

40

Ejemplo 2

45

Inhibición de la aldosa keto-reductasa (AKR1B10) expresada en células COS-7 por compuestos con estructura ciclopentenona del tipo de la PGA1

Las células COS7 se cultivan en medio DMEM con 10% (v/v) suero fetal y antibióticos penicilina/estreptomicina.

50

El plásmido de expresión de la AKR1B10 se ha obtenido de la casa comercial Origene. El ORF de la AKR1B10 obtenido de este plásmido se ha clonado en el plásmido pECFL-KZ-AU5. La construcción resultante pECFL-KZ-AU5-AKR1B10 es un vector de expresión para células de mamíferos de la enzima AKR1B10 con un epítipo AU5 en su extremo N-terminal. Este vector o el vector vacío han sido transfectados en células COS7 usando el reactivo Lipofectamina2000 siguiendo las instrucciones del fabricante (Invitrogen).

55

Después de 24 horas las células transfectadas han sido incubadas en presencia de los compuestos con estructura ciclopentenona PGA1 o PGA1-biotinilada (PGA1-B) a 60 μ M o sólo con vehículo (DMSO). Después de 24 horas de tratamiento las células han sido lisadas y se han obtenido las fracciones citosólicas (S100) mediante ultracentrifugación a 200.000xg durante 30 min.

60

La actividad aldosa reductasa presente en estas fracciones se ha determinado mediante un ensayo colorimétrico usando D,L-gliceraldehído como sustrato. Las concentraciones de reactivos en el ensayo han sido: 100 mM Buffer Fosfato Sódico pH 6,8, 200 μ M NADPH, 10 mM D,L-gliceraldehído, 50 μ g proteína total (fracción citosólica).

65

Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se ha medido la absorción a 340 nm para monitorizar la disminución de la concentración de NADPH, que da la medida de la actividad enzimática.

ES 2 365 587 A1

En estas condiciones, la PGA1 induce una disminución de la actividad aldosa reductasa en estas células de aproximadamente el 50% para una concentración 60 μ M del compuesto (Figura 3).

5 El compuesto con estructura ciclopentenona PGA1-B, que consiste en una molécula de PGA1 a la que se ha unido una molécula de biotina mediante un espaciador, muestra un efecto inhibitor similar al de la PGA1 (Figura 3).

Ejemplo 3

Inhibición de la actividad aldosa keto-reductasa en células de carcinoma de pulmón A549

10

Las células de carcinoma de pulmón A549 (ref ATCC) se cultivan en medio RPMI con 10% (v/v) suero fetal y antibióticos gentamicina y penicilina/estreptomina.

15

Estas células expresan diversas proteínas de la familia de las aldosa keto-reductasas y poseen actividad aldosa reductasa medible mediante el ensayo espectrofotométrico utilizando NADPH y D,L-gliceraldehído.

20

Estas células se han incubado en presencia de compuestos con estructura ciclopentenona en las siguientes condiciones: PGA1 y PGA1-B a concentración 60 μ M o solo con vehículo (DMSO) durante 24 horas.

Tras la incubación se han obtenido las fracciones citosólicas de las células (S100) como se ha detallado en el ejemplo 1 y se ha determinado la actividad aldosa reductasa presente mediante el ensayo espectrofotométrico antes detallado.

25

Se ha observado inhibición de la actividad aldosa keto-reductasa endógena de aproximadamente 50% tras el tratamiento de las células con 60 μ M PGA1 y PGA1-B en comparación con las células tratadas con vehículo (Figura 4).

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

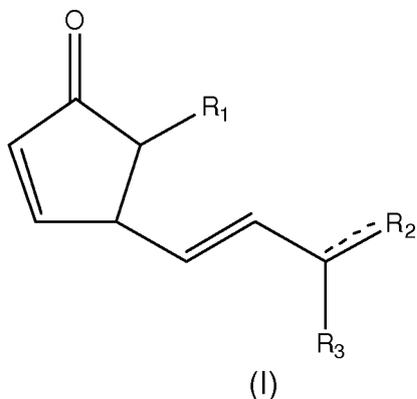
1. Uso de un compuesto de fórmula (I):

5

10

15

20



25

donde

R₁ y R₂ son independientemente grupos alquílicos o alquenílicos sustituidos o sin sustituir con un número de carbonos entre 1 y 10,

30

R₃ se selecciona entre hidrógeno o -OH,

----- representa un enlace que puede ser sencillo o doble

35

o sus isómeros, sales o solvatos,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición mediada por una aldo-keto reductasa, donde dicha enfermedad o condición se selecciona entre procesos inflamatorios, neuropatías, nefropatías y retinopatías diabéticas, tumores o resistencia de tumores al tratamiento con agentes anticancerosos.

40

2. Uso según la reivindicación 1 donde R₁ es una cadena alquílica o alquénica sustituida por un grupo -COOH en su C terminal.

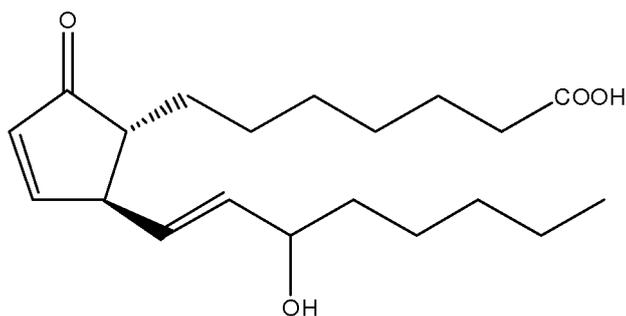
45

3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde la aldo-keto reductasa se selecciona entre AKR1B1 o AKR1B10.

4. Uso de un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

50

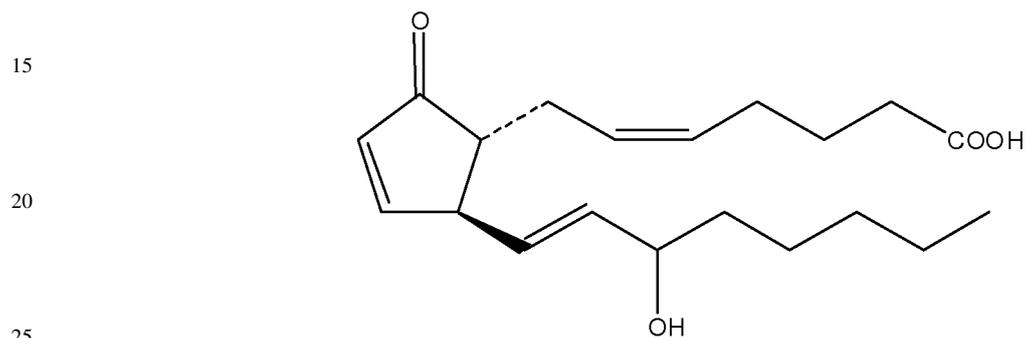
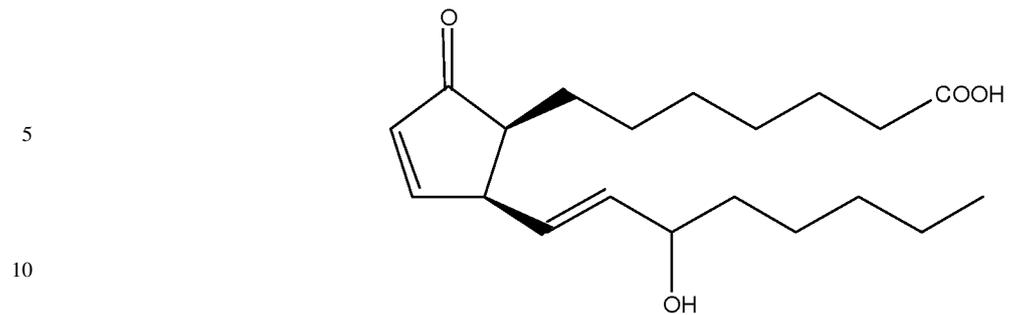
55



60

65

ES 2 365 587 A1



o sus isómeros, sales o solvatos,

30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición mediada por una aldo-keto reductasa.

5. Uso de un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriores como inhibidor de enzimas aldo-keto reductasas en ensayos biológicos.

35

40

45

50

55

60

65

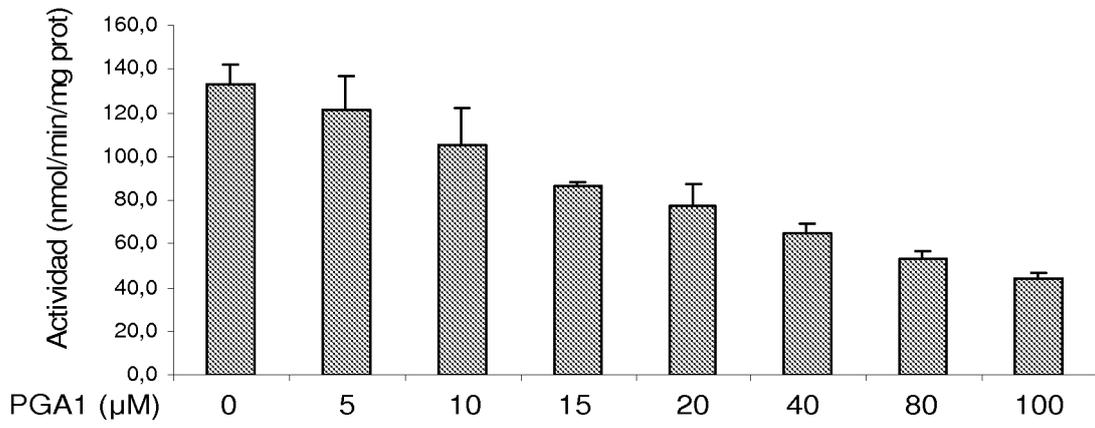


FIG. 1

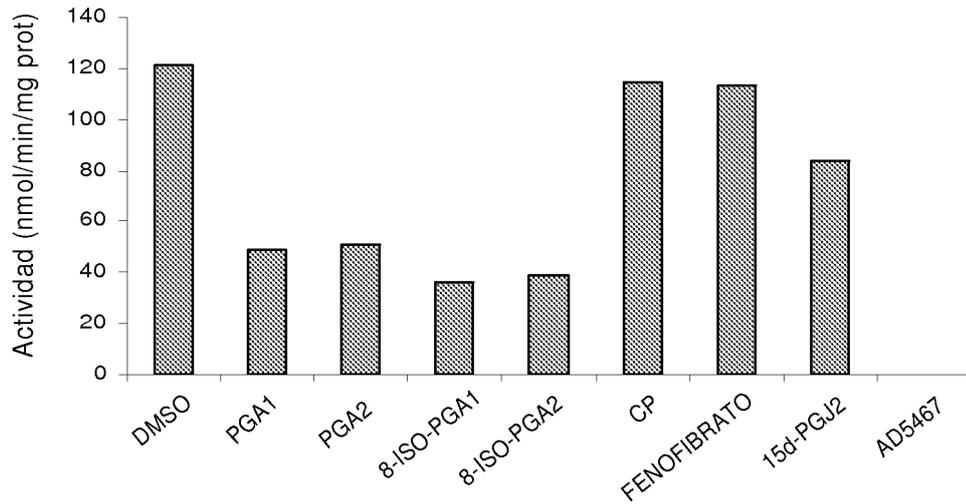
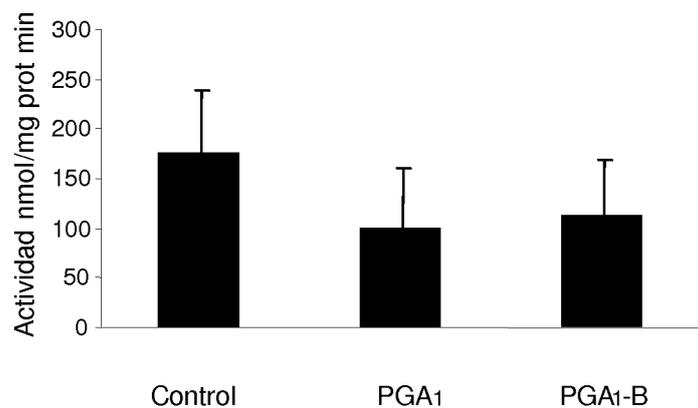


FIG. 2

(A)



(B)

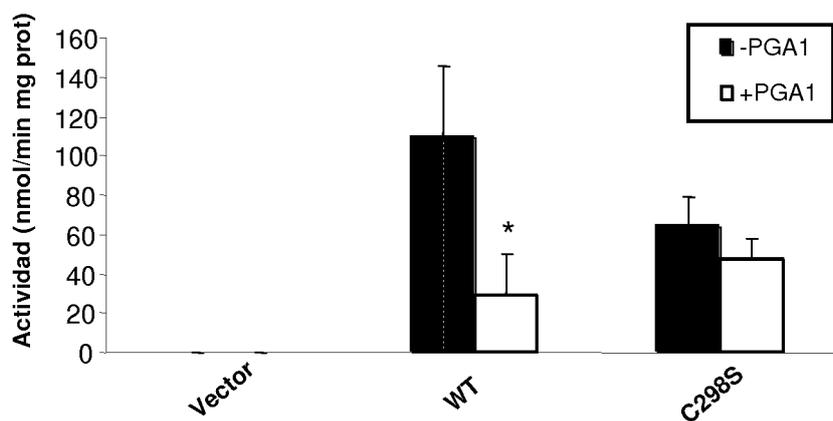


FIG. 3

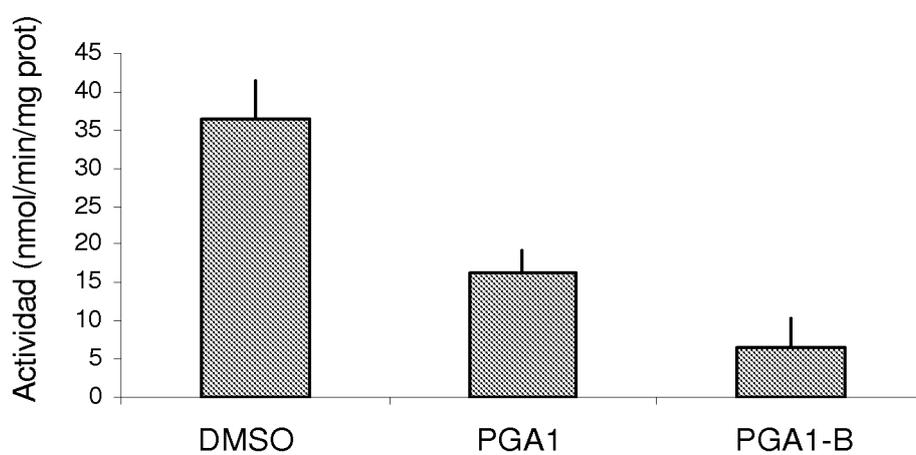


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030449

②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.03.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/5575** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	STRAUS, D.S. et al.: "Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets". Medicinal Research Reviews, 2001, vol. 21, nº 3, páginas 185-210, figura 2, páginas 196-199, apartados 9 y 10.	1-5
A	GAYARRE, J. et al.: "Modification of proteins by cyclopentenone prostaglandins is differentially modulated by GSH in vitro". Annals of the New York academy of sciences, 2007, vol. 1096, páginas 78-85, todo el documento.	1-5
A	ROSSI, A. et al.: "Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IKB kinase", Nature, 2000, vol. 403, nº 6765, páginas 103-108, todo el documento.	1-5
A	FRANZESE, O. et al.: "Effect of prostaglandin A1 on proliferation and telomerase activity of human melanoma cells in vitro", Melanoma Research, 1998, vol. 8, páginas 323-328, todo el documento.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
01.08.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 01.08.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-5	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-5	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	STRAUS, D.S. et al.: "Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets". Medicinal Research Reviews, 2001, vol. 21, nº 3, páginas 185-210, figura 2, páginas 196-199, apartados 9 y 10.	
D02	GAYARRE, J. et al.: "Modification of proteins by cyclopentenone prostaglandins is differentially modulated by GSH in vitro". Annals of the New York academy of sciences, 2007, vol. 1096, páginas 78-85, todo el documento.	
D03	ROSSI, A. et al.: "Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IKB kinase", Nature, 2000, vol. 403, nº 6765, páginas 103-108, todo el documento.	
D04	FRANZESE, O. et al.: "Effect of prostaglandin A1 on proliferation and telomerase activity of human melanoma cells in vitro", Melanoma Research, 1998, vol. 8, páginas 323-328, todo el documento.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de compuestos con estructura derivada de la 2-ciclopentenona de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por una familia de enzimas que son aldo-ceto reductasas, enzimas que catalizan la oxidorreducción de una amplia variedad de sustratos dependientes de NAD (P) H, siendo esta enfermedad seleccionada entre procesos inflamatorios, neuropatías, nefropatías y retinopatías diabéticas, tumores o resistencia de tumores al tratamiento con agentes

El documento D1 es una revisión sobre las actividades biológicas atribuidas a las prostaglandinas que tienen en su estructura un anillo de ciclopentenona. Se citan las actividades antiinflamatorias, anti-neoplásicas y anti-virales. Se refiere asimismo a diferentes prostaglandinas entre las que se encuentran las PGA1, PGA2, PGJ2, etc, dichas estructuras se corresponden con las referidas en la reivindicación 4 de la presente solicitud y entran dentro de la definición de la estructura de fórmula I.

Los documentos D2 y D3 se refieren a la actividad anti-inflamatoria de los derivados de ciclopentenona prostaglandinas.

El documento D4 se refiere a la actividad antitumoral de la prostaglandina A1 en diversos tipos de neoplasias.

Los mecanismos de acción referidos en los documentos citados son diversos, sin embargo en ninguno de ellos se cita la acción mediada por las enzimas aldo-ceto reductasas.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, las reivindicaciones 1-5 de la presente solicitud tienen novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P