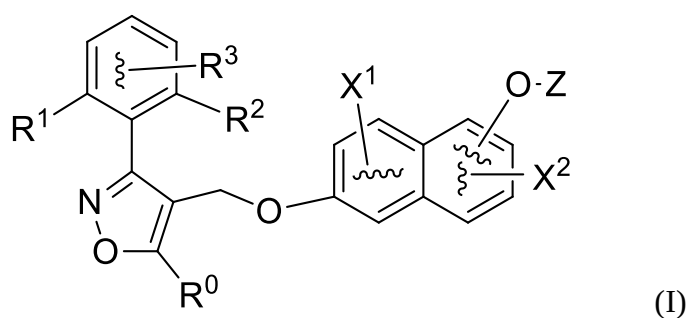


CLAIMS

1. Un método para tratar o prevenir la infección por el virus de la hepatitis B en un ser humano o un animal, que comprende administrar al ser humano o al animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de afenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), y un sal, éster o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C1-6 no sustituido o sustituido con halógeno y alcoxi C1-6 no sustituido o sustituido con halógeno, siempre que al menos uno de R1, R2 y R3 no sea hidrógeno, R0 se selecciona de alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 y alquilcicloalquilo C4-7 no sustituidos o sustituidos con halógeno;

X1 y X2 se seleccionan independientemente de H y halógeno;

el resto –O–Z se une al anillo de naftaleno, en el que Z es un resto seleccionado entre arilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el grupo de 5 a 10 miembros arilo o heteroarilo de 5-10 miembros está sustituido por R4 y está opcionalmente sustituido además por R5; y

donde R4 se selecciona de –COOH, –CH₂COOH, –NHSO₂CF₃, –SO₂NH–alquilo C1-6, –SO₃H, –CONHSO₂–alquilo C1-6, –CONHSO₂–cicloalquilo C3-6, –CONHSO₂–arilo de 5-10 miembros y –CONHSO₂–arilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-6 en el arilo, y en el que R5 se selecciona de H, alquilo C1-6, halógeno, haloalquilo C1-6, –O–(alquilo C1-6) y –NH –(alquilo C1-6).

2. El método según la reivindicación 1, en el que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno y perfluoroalcoxi C1-3, y R0 se selecciona de isopropilo o ciclopropilo;

donde Z es un fenilo que está sustituido con R4 y está opcionalmente sustituido con

R5; o Z es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está sustituido con R4 y está opcionalmente sustituido con R5; y

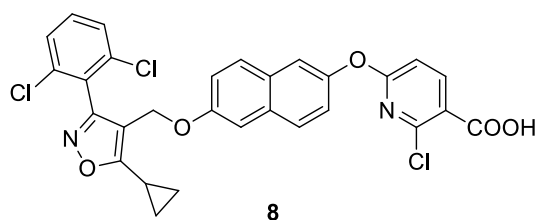
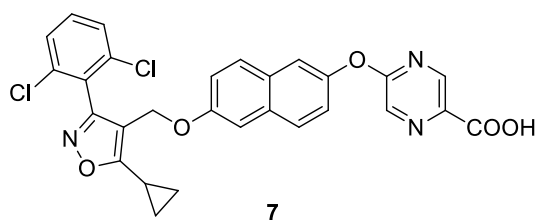
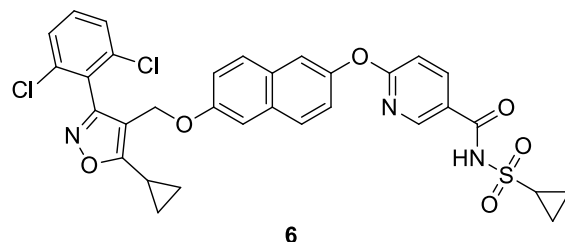
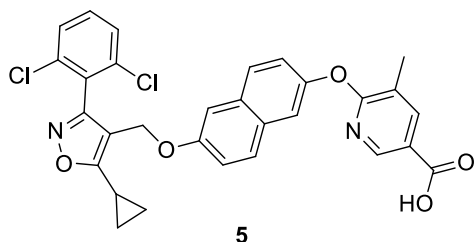
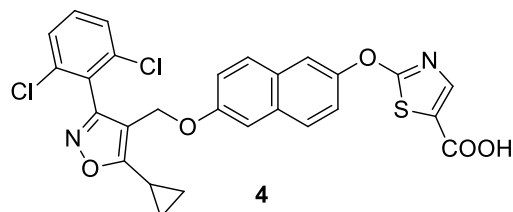
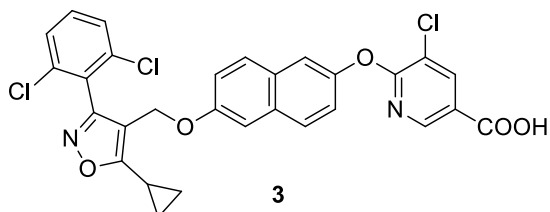
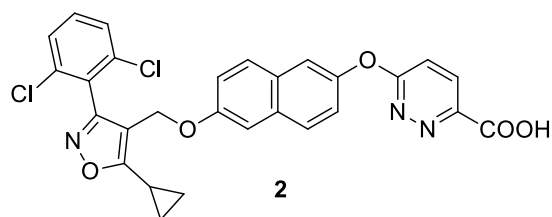
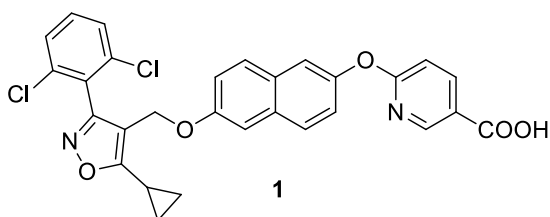
donde el halógeno es fluoro o cloro.

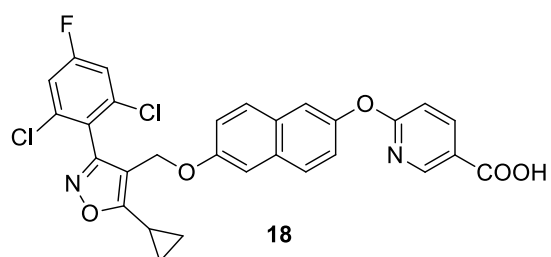
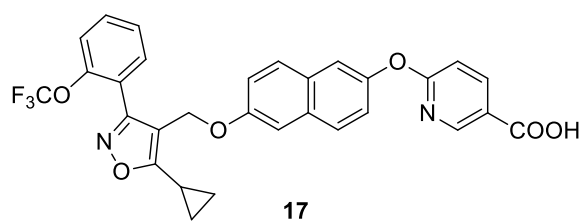
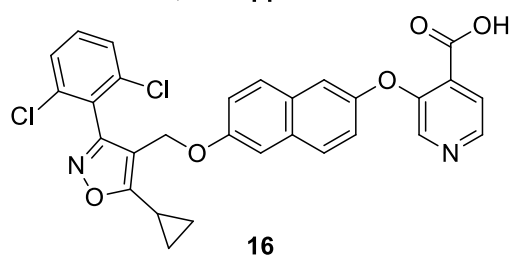
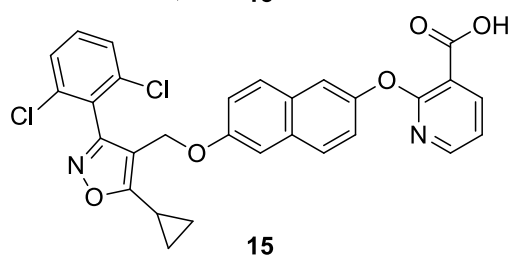
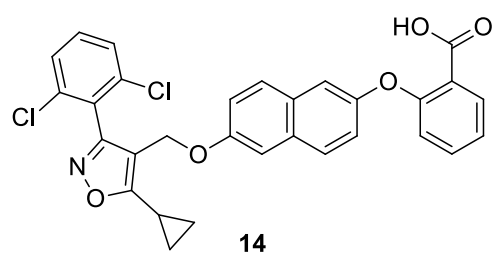
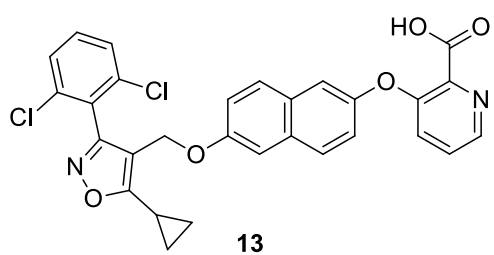
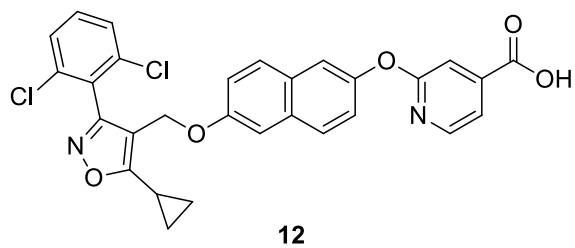
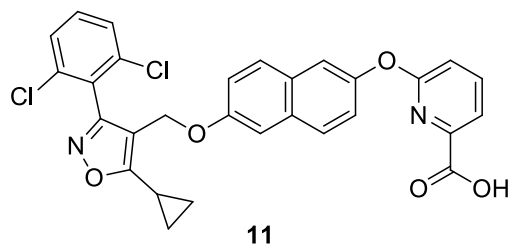
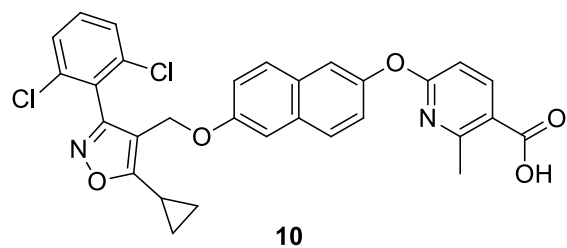
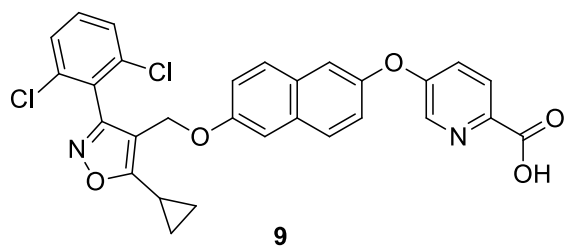
- 5 3. El método según la reivindicación 2, en el que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, Cl, F y -O-CF₃; y

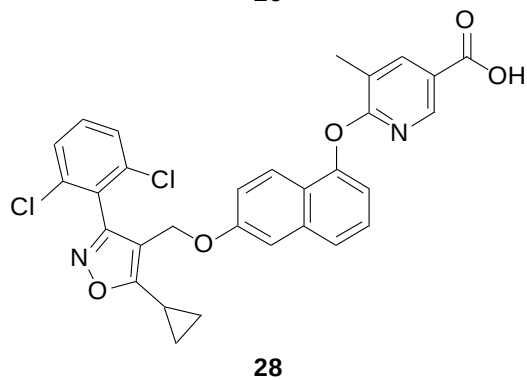
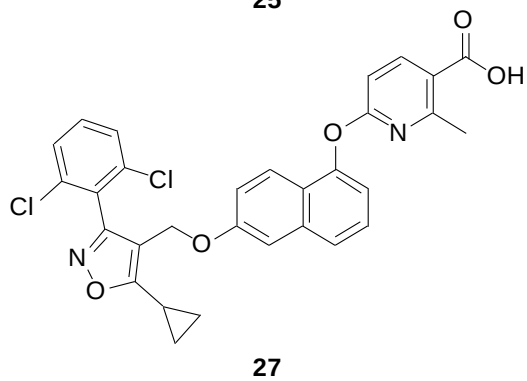
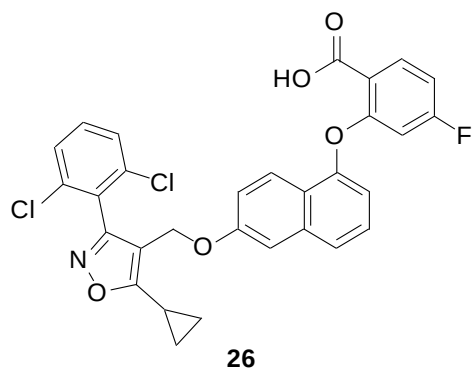
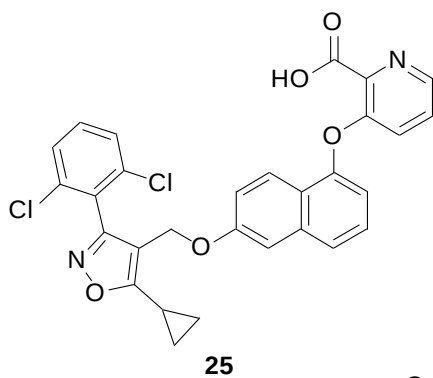
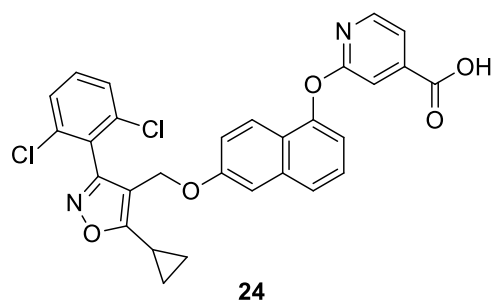
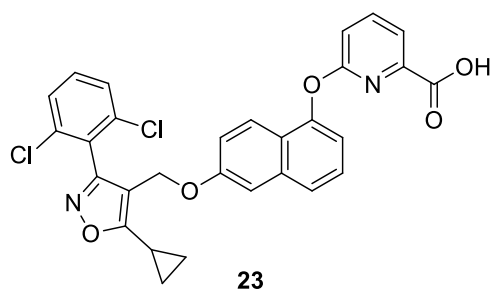
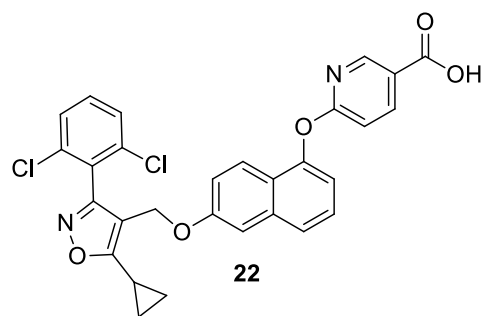
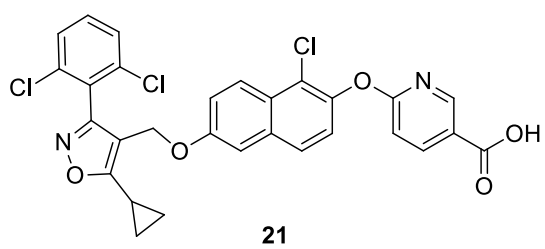
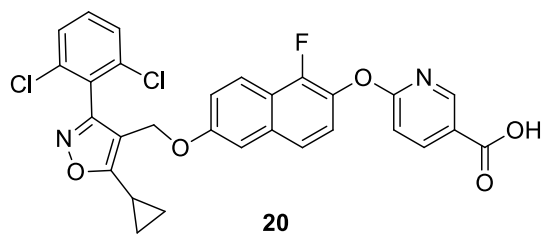
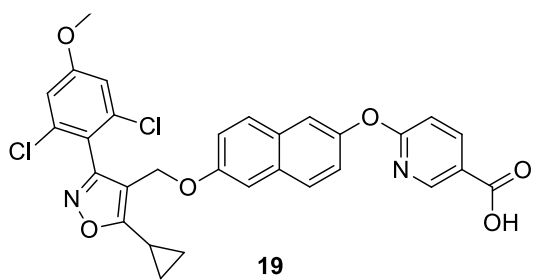
donde Z es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está sustituido por R4 y está opcionalmente sustituido por R5, donde R4 se selecciona entre -COOH, -CH₂COOH, -CONHSO₂-C₁₋₆ alquilo y
10 -CONHSO₂-C₃₋₆ cicloalquilo, R5 se selecciona de H, C₁₋₃ alquilo y halógeno.

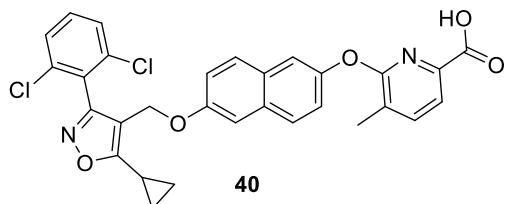
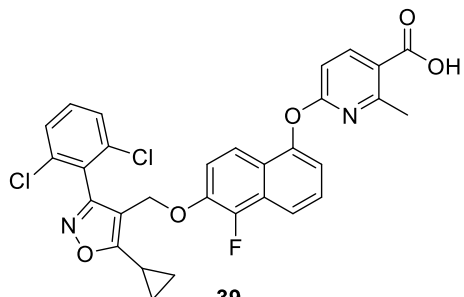
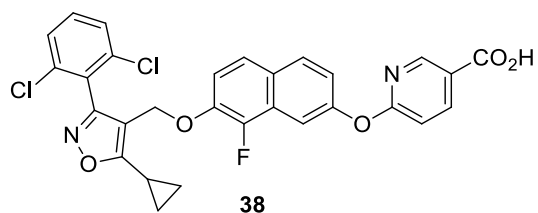
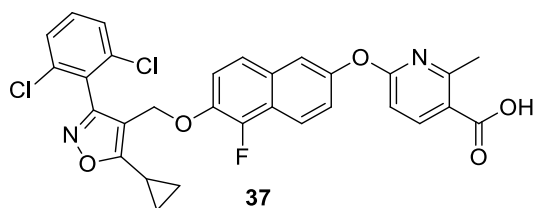
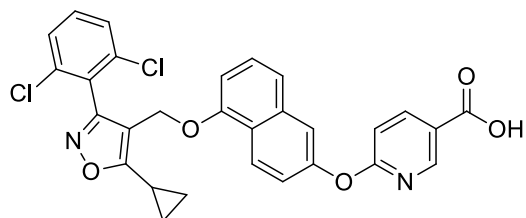
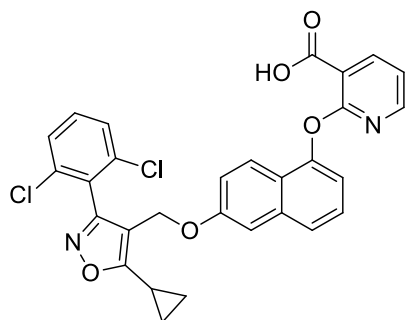
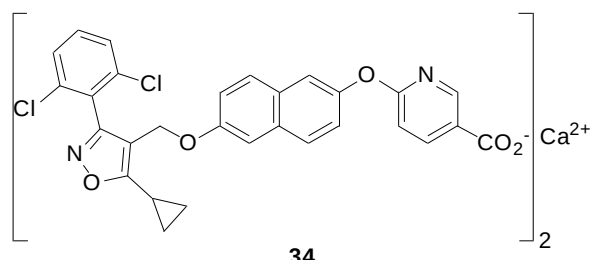
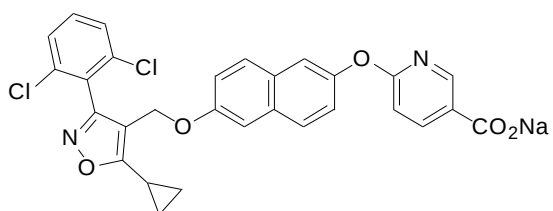
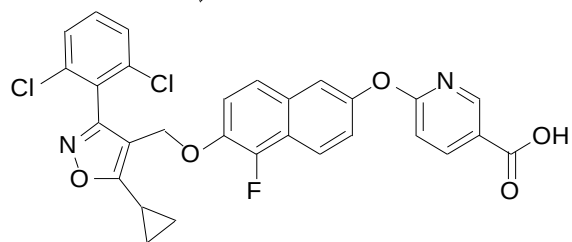
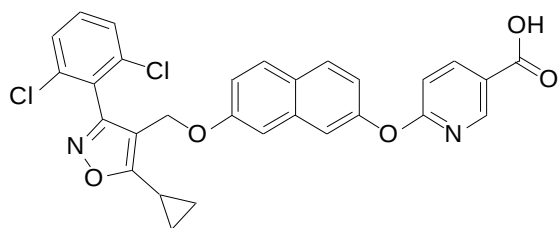
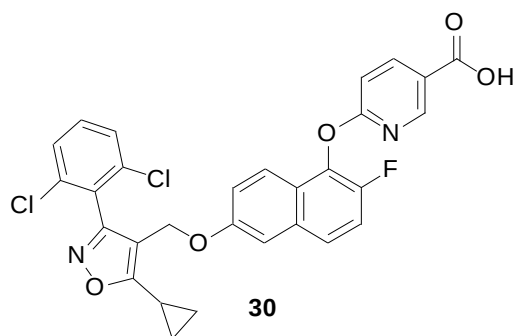
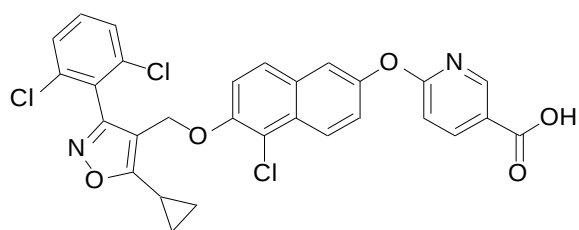
4. El método según la reivindicación 3, en el que Z es piridilo; R4 es -COOH; y R5 es H o halógeno.

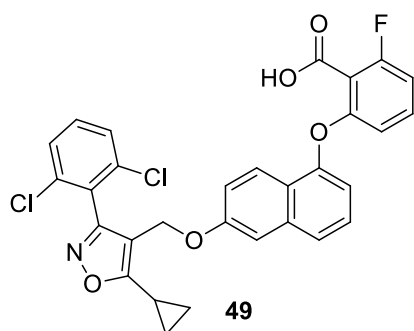
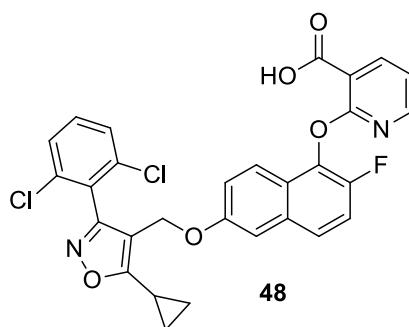
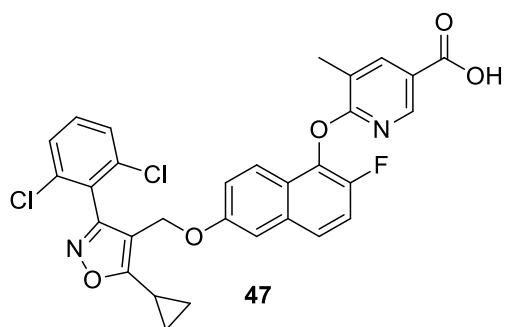
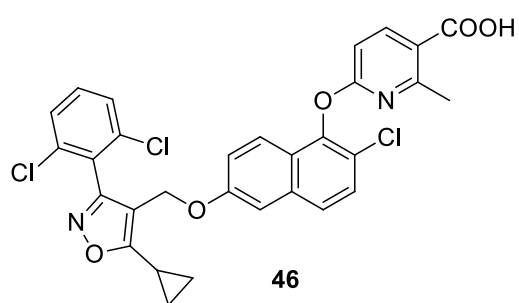
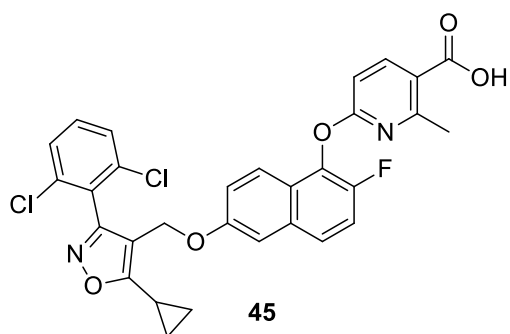
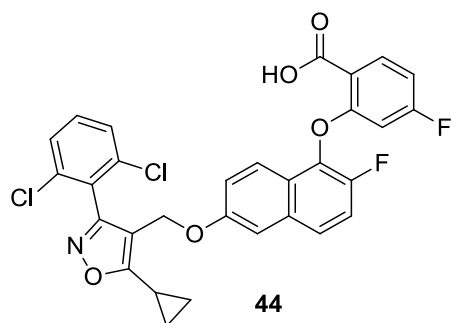
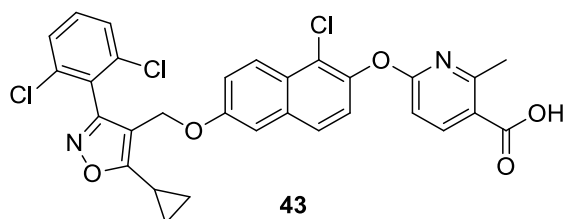
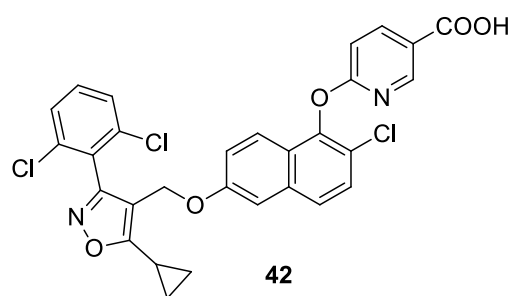
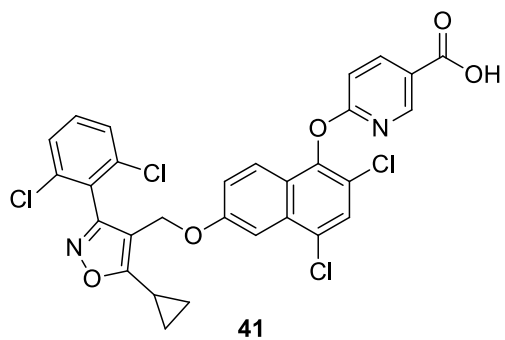
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter tiene una de las siguientes estructuras:



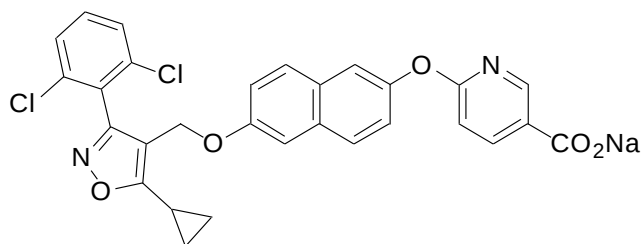








6. El método según la reivindicación 1, en el que el derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter tiene la siguiente estructura:



33

7. El método según la reivindicación 1, en el que el método comprende administrar el derivado de fenilisoxazolilmetileno-naftaleno-éter que tiene la estructura de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable y éster o estereoisómero en combinación con uno o más agentes anti-VHB.

8. El método de la reivindicación 7, en el que los otros agentes anti-VHB se seleccionan de vacunas contra el VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores del receptor tipo toll (TLR), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis b (HBsAg), ciclofilina inhibidores, inhibidores de la entrada viral del VHB, oligonucleótidos antisentido que se dirigen al ARNm viral, ARN de interferencia cortos (siARN) y moduladores de la endonucleasa ddRNAi, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores del ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA), inhibidores de la sintasa de ácidos grasos, anticuerpos contra el VHB, Antagonistas de quimiocinas CCR2, estimuladores del gen 1 inducibles por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de KDM e inhibidores de la replicación del VHB.

9. El método de la reivindicación 8, en el que el inhibidor de la ADN polimerasa del VHB es entecavir o tenofovir;

el inhibidor de PD-1 es uno o más seleccionados de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, cemiplimab, camrelizumab, sintilimab, tislelizumab (BGB-A317), BCD-100, JNJ-63723283, Zimberelimab (GLS-010, WBP-3055), Balstilimab (AGEN2034) y dostarlimab (TSR-042);

los inhibidores de PD-L1 son uno o más seleccionados de atezolizumab (RG-7446), avelumab, BGB-A333, BMS-936559 (MDX-1105), durvalumab, CX-072, GX-P2, KN035 (ASC022), GS- 4224 y INCB086550;

el oligonucleótido antisentido es Ionis-HBVRx o Ionis-HBV-LRx

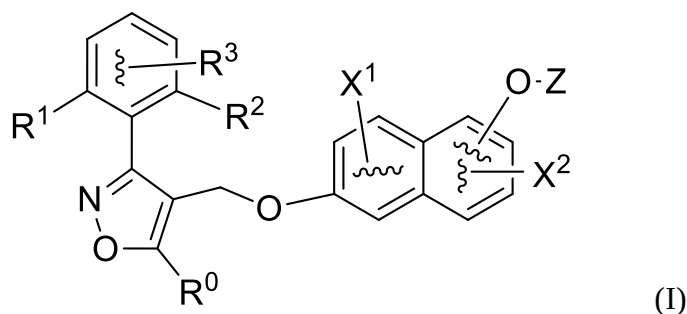
el ARN de interferencia corto es JNJ-3989, Vir-2218 o DCR-HBVS

el inhibidor de la sintasa de ácidos grasos es TVB-2640 y/o TVB-3567;

el interferón es Pegasys; y

el inhibidor de la cápside es uno o más seleccionados de ABI-H0731, ABI-H2158,
5 ABI-H3733, CB-HBV-001, JNJ-6379, JNJ-0440, QL-007, RG-7907 y RO7049389.

10. Uso de un derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición farmacéutica para el virus de la hepatitis B:



10 donde:

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C1-6 no sustituido o sustituido con halógeno y alcoxi C1-6 no sustituido o sustituido con halógeno, siempre que al menos uno de R1, R2 y R3 no sea hidrógeno, R0 se selecciona de alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 y alquilocicloalquilo C4-7 no sustituidos o sustituidos con halógeno;

15 X1 y X2 se seleccionan independientemente de H y halógeno;

el resto -O-Z se une al anillo de naftaleno, en el que Z es un resto seleccionado entre arilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el grupo de 5 a 10 miembros arilo o heteroarilo de 5-10 miembros está sustituido por R4 y está opcionalmente sustituido además
20 por R5; y

donde R4 se selecciona de -COOH, -CH2COOH, -NHSO2CF3, -SO2NH-alquilo C1-6, -SO3H, -CONHSO2-alquilo C1-6, -CONHSO2-cicloalquilo C3-6, -CONHSO2-arilo de 5-10 miembros y -CONHSO2-arilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-6 en el arilo, y en el que R5 se selecciona de H, alquilo C1-6, halógeno, haloalquilo C1-6, -O-(alquilo C1-6)
25 y -NH -(alquilo C1-6).

11. El uso según la reivindicación 10, en el que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno y perfluoroalcoxi C1-3, y R0 se selecciona de isopropilo o ciclopropilo; y

donde Z es un fenilo que está sustituido con R4 y está opcionalmente sustituido con

R5; o Z es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está sustituido con R4 y está opcionalmente sustituido con R5; y

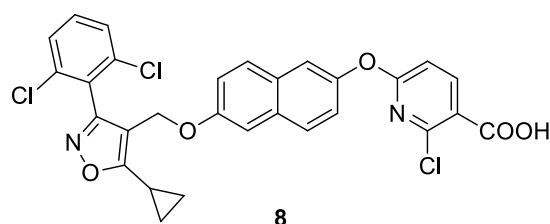
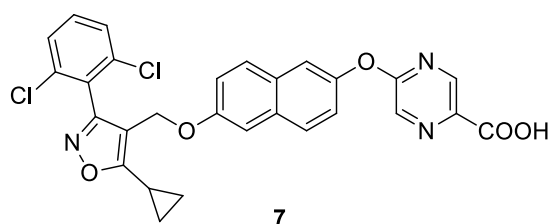
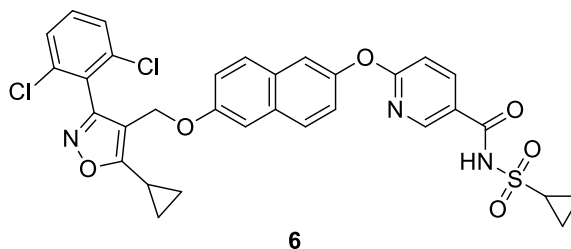
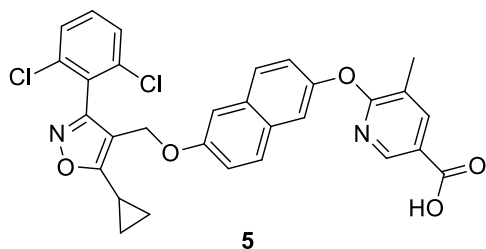
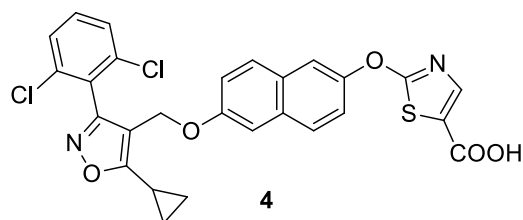
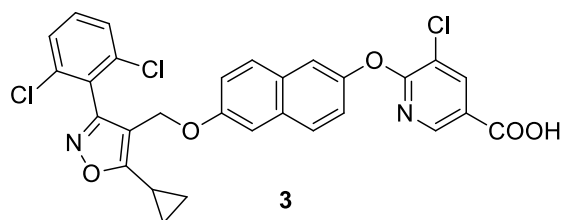
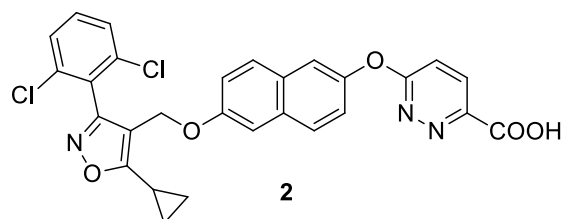
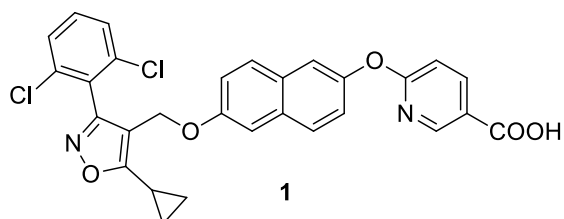
donde el halógeno es fluoro o cloro.

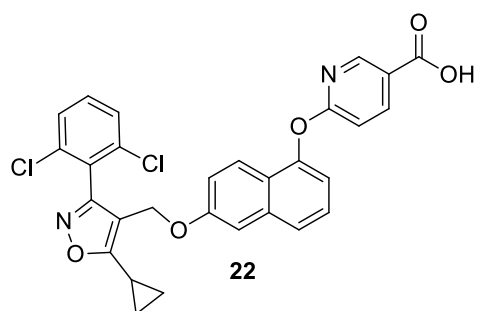
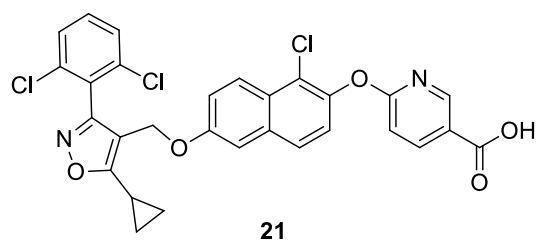
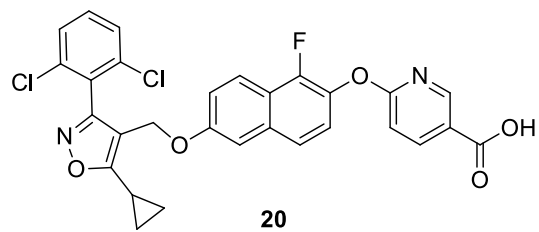
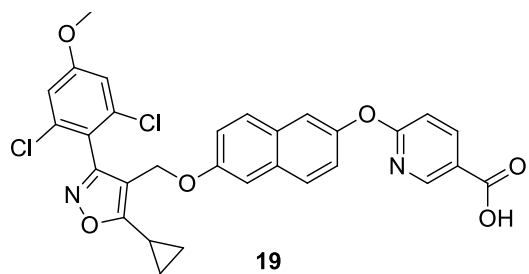
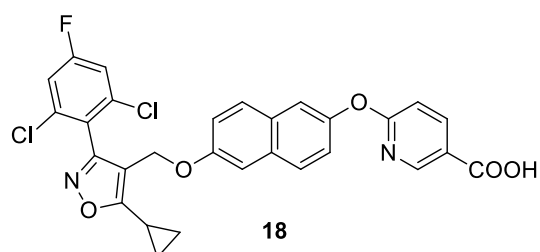
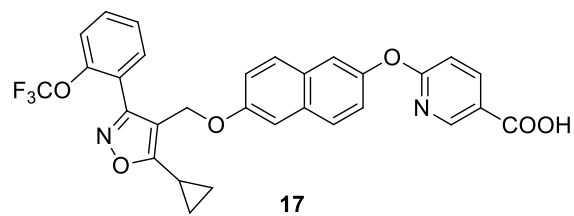
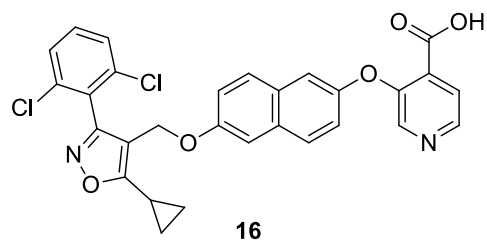
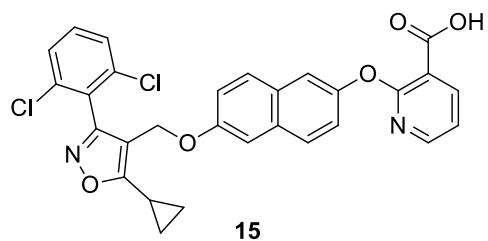
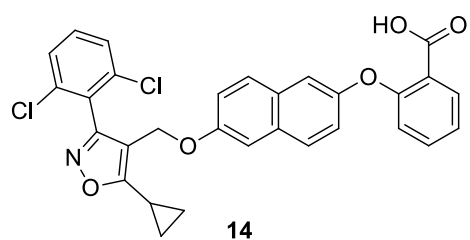
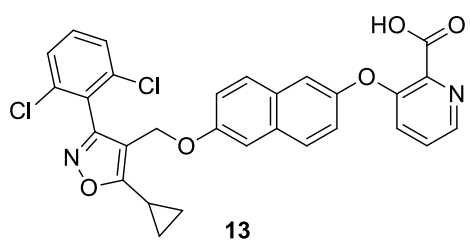
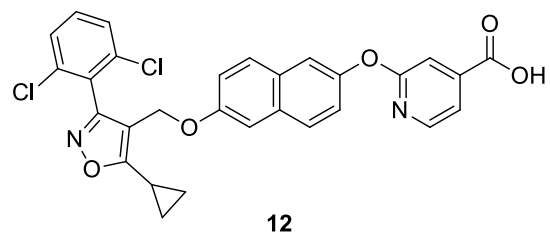
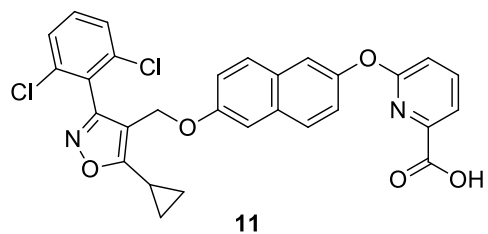
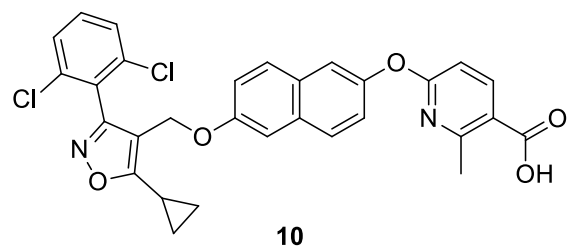
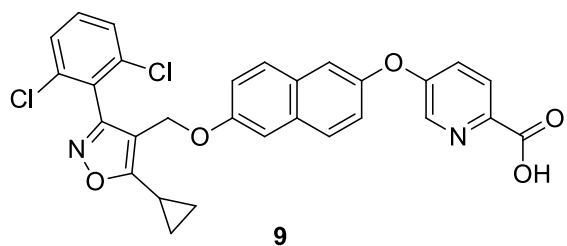
- 5 12. El uso según la reivindicación 11, en el que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, Cl, F y -O-CF₃; y

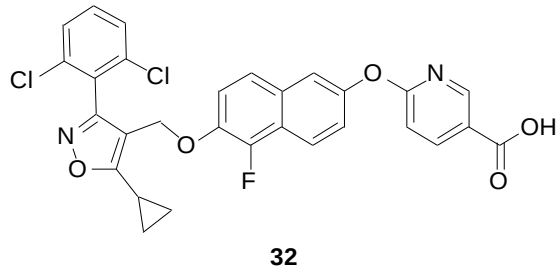
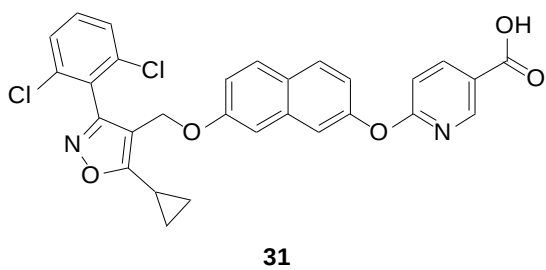
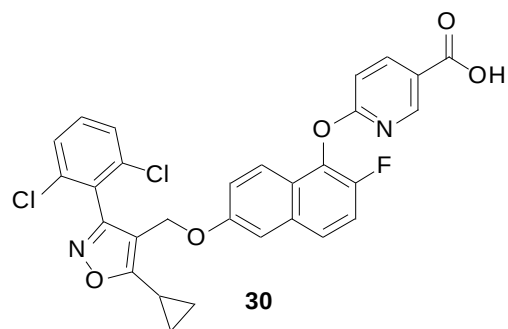
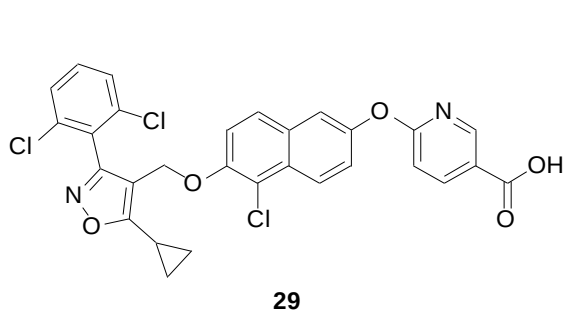
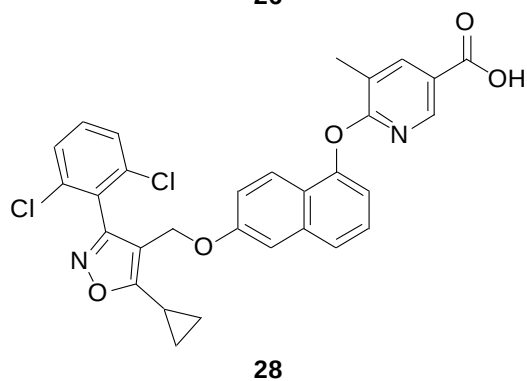
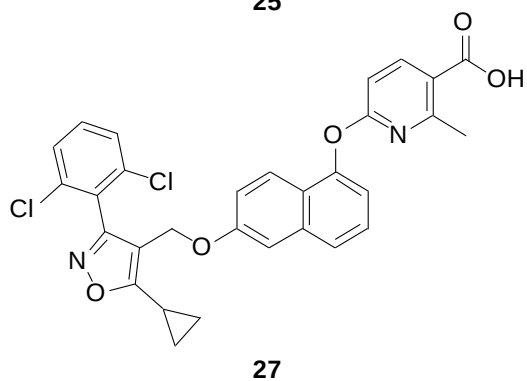
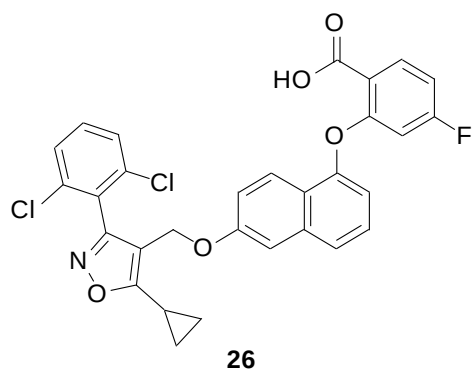
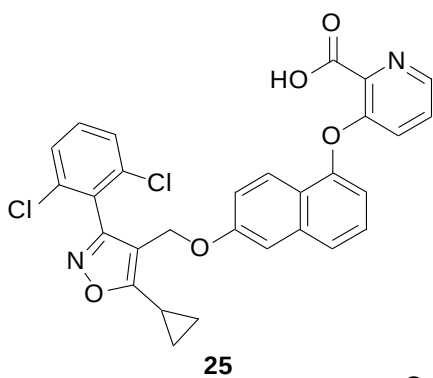
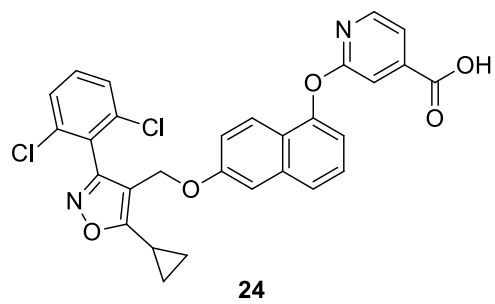
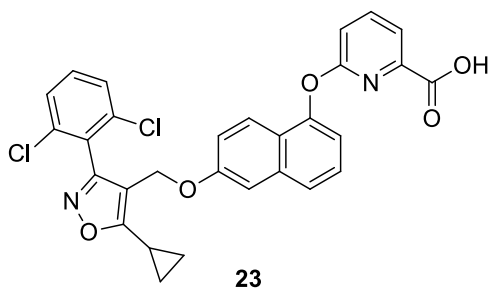
donde Z es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está sustituido por R4 y está opcionalmente sustituido por R5, donde R4 se selecciona entre -COOH, -CH₂COOH, -CONHSO₂-C₁₋₆ alquilo y
10 -CONHSO₂-C₃₋₆ cicloalquilo, R5 se selecciona de H, C₁₋₃ alquilo y halógeno.

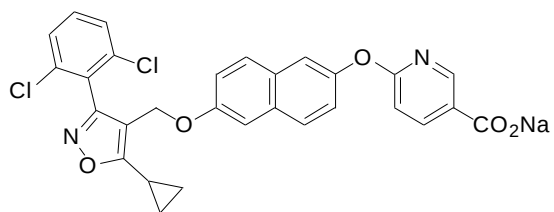
13. El uso según la reivindicación 12, en el que Z es piridilo; R4 es -COOH; y R5 es H o halógeno.

14. El uso según la reivindicación 10, en el que el derivado de fenilisoxazolidinil metileno-naftaleno-éter tiene una de las siguientes
15 estructuras:

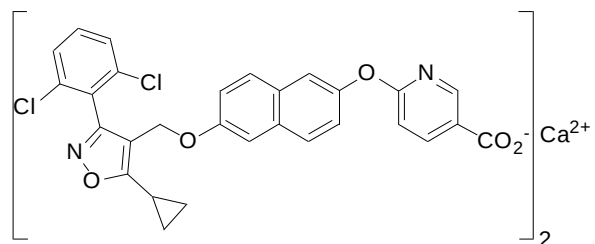




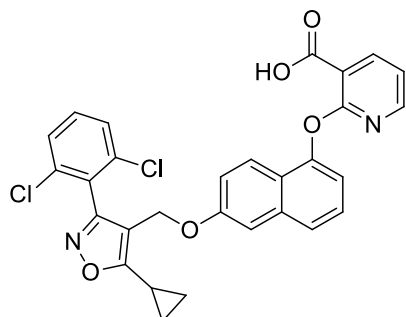




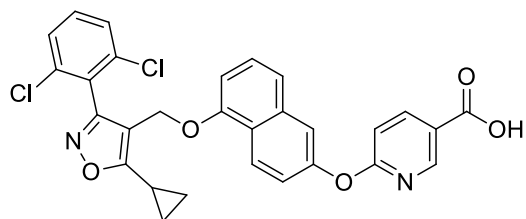
33



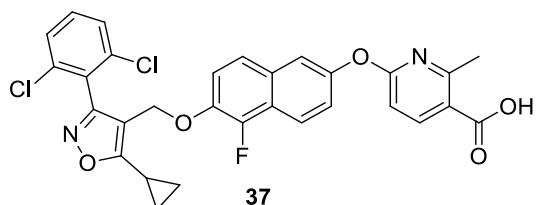
34



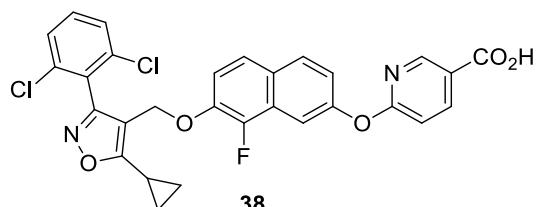
35



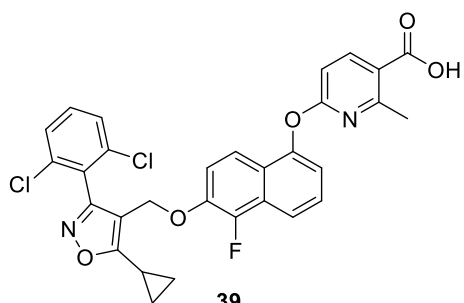
36



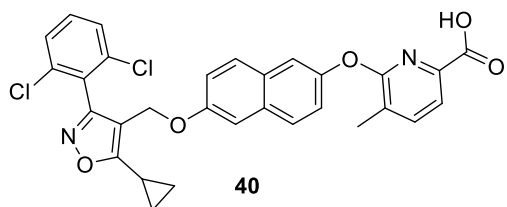
37



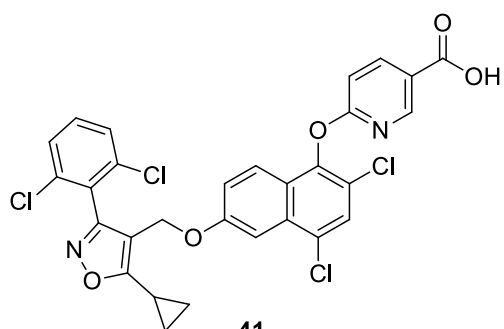
38



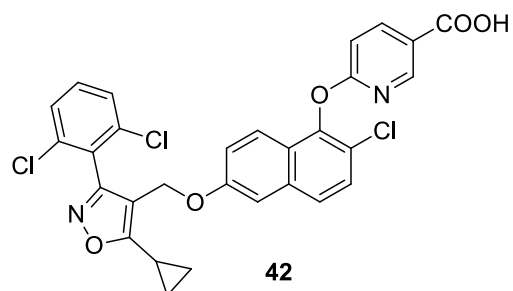
39



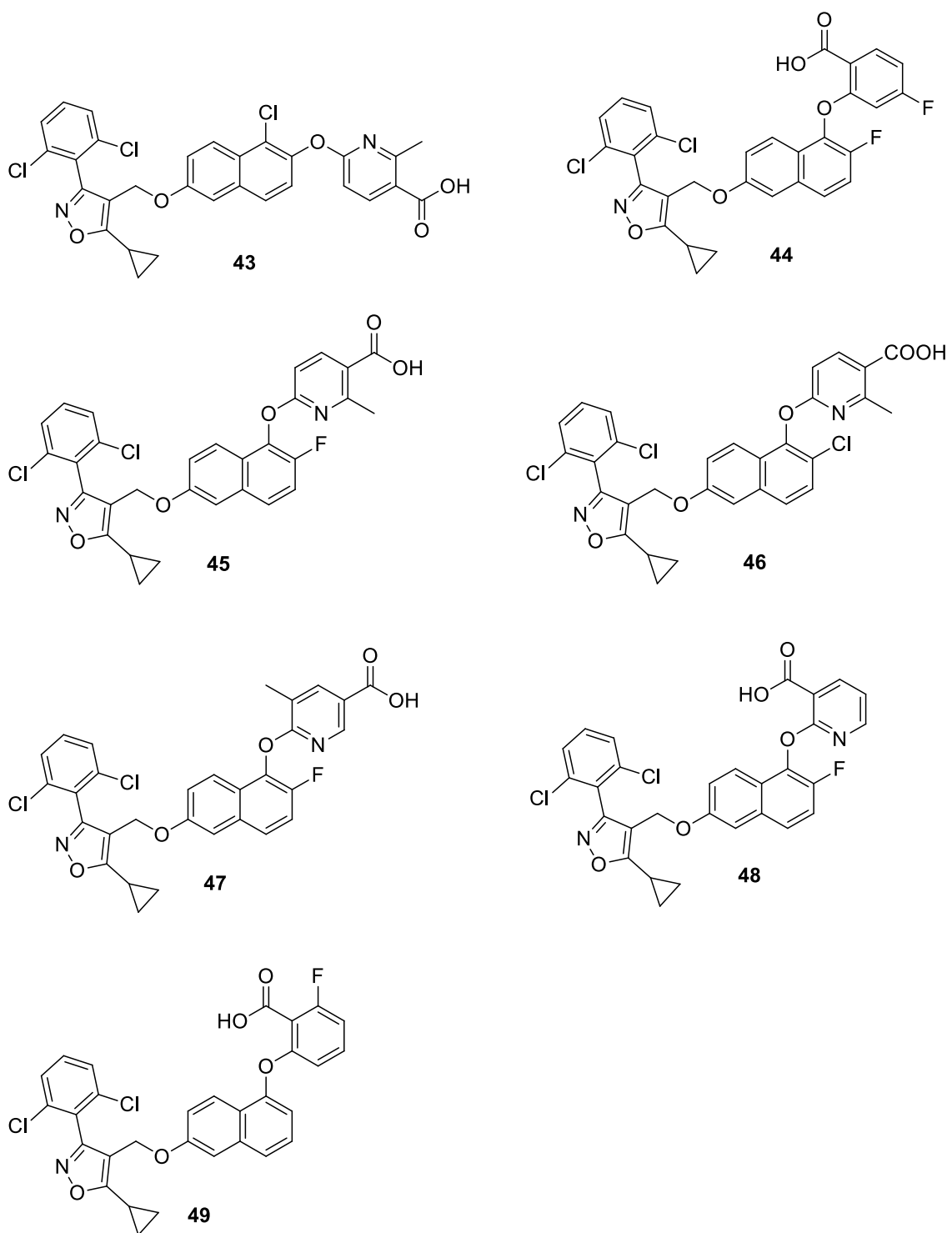
40



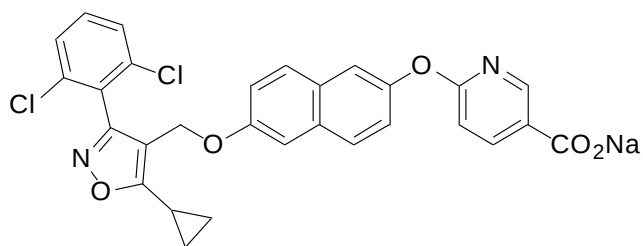
41



42

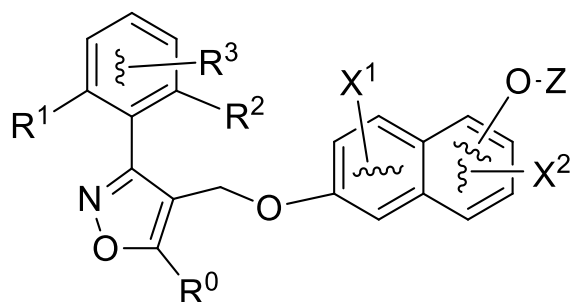


5 15. El uso según la reivindicación 10, en el que el derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter tiene la siguiente estructura:



33

16. Una composición farmacéutica para el virus de la hepatitis B, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una sal, éster o estereoisómero farmacéuticamente
5 aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster o un estereoisómero del mismo y uno o más agentes anti-VHB, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable,



(I)

donde:

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C1-6 no
10 sustituido o sustituido con halógeno y alcoxi C1-6 no sustituido o sustituido con halógeno, siempre que al menos uno de R1, R2 y R3 no sea hidrógeno, R0 se selecciona de alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 y alquilocicloalquilo C4-7 no sustituidos o sustituidos con halógeno;

X1 y X2 se seleccionan independientemente de H y halógeno;

el resto -O-Z se une al anillo de naftaleno, en el que Z es un resto seleccionado entre arilo
15 de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el grupo de 5 a 10 miembros arilo o heteroarilo de 5-10 miembros está sustituido por R4 y está opcionalmente sustituido además por R5; y

donde R4 se selecciona de -COOH, -CH₂COOH, -NHSO₂CF₃, -SO₂NH-alquilo C1-6,
20 -SO₃H, -CONHSO₂-alquilo C1-6, -CONHSO₂-cicloalquilo C3-6, -CONHSO₂-arilo de 5-10 miembros y -CONHSO₂-arilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-6 en el arilo, y en el que R5 se selecciona de H, alquilo C1-6, halógeno, haloalquilo C1-6, -O-(alquilo C1-6) y -NH -(alquilo C1-6).

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que R1, R2 y R3 se

seleccionan independientemente de H, halógeno y perfluoroalcoxi C1-3, y R0 se selecciona de isopropilo o ciclopropilo;

donde Z es un fenilo que está sustituido con R4 y está opcionalmente sustituido con R5; o Z es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está sustituido con R4 y está opcionalmente sustituido con R5; y

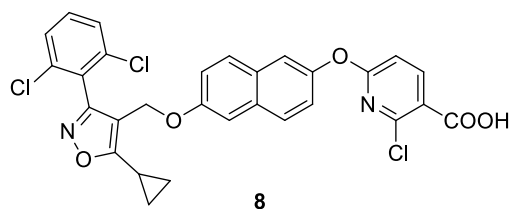
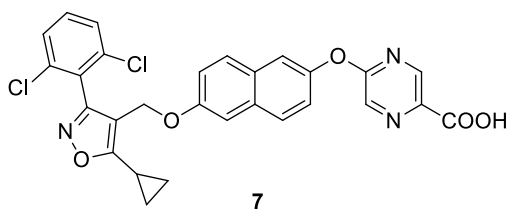
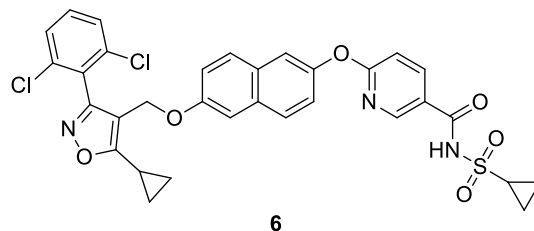
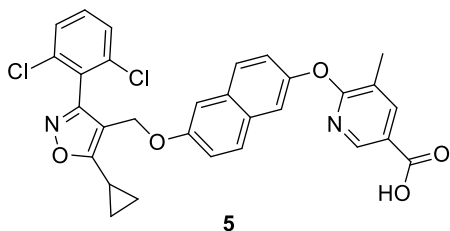
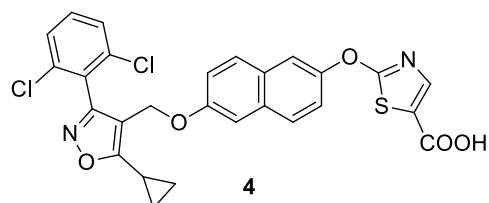
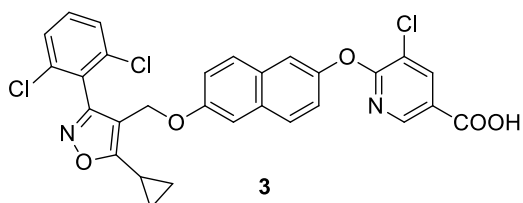
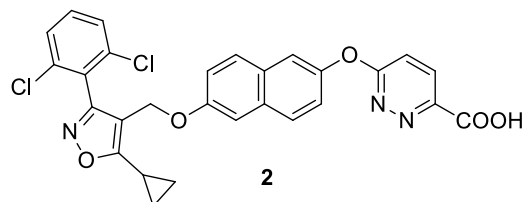
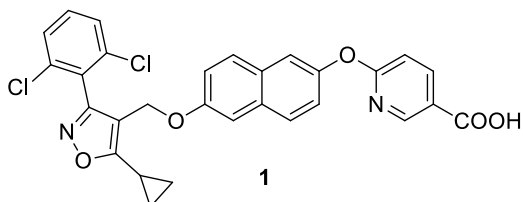
donde el halógeno es fluoro o cloro.

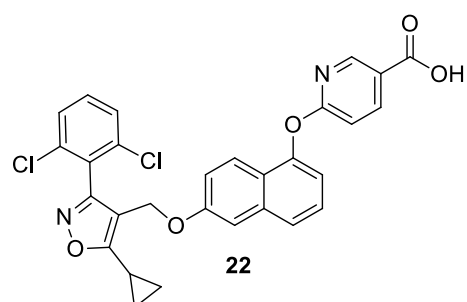
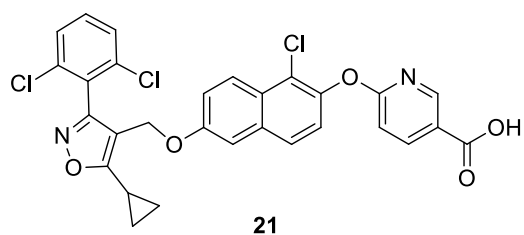
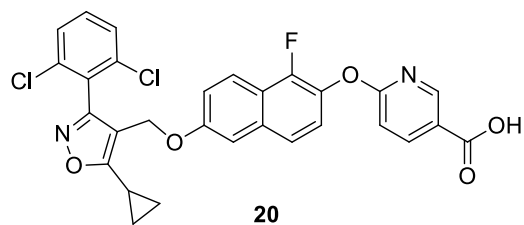
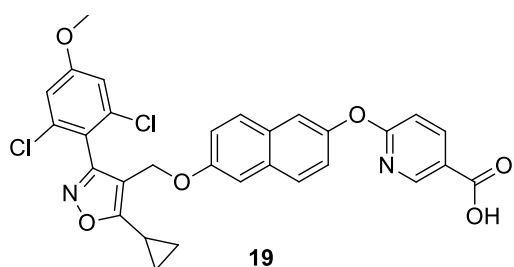
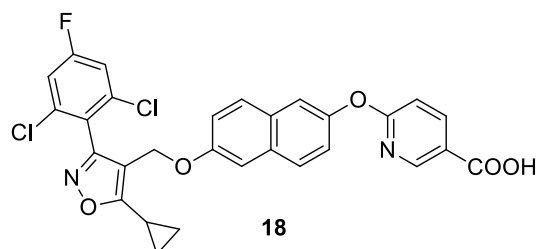
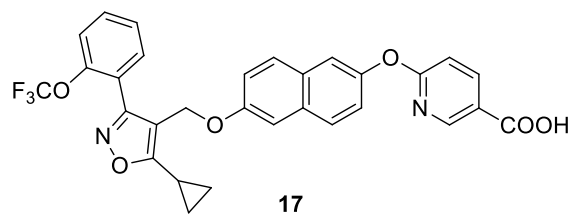
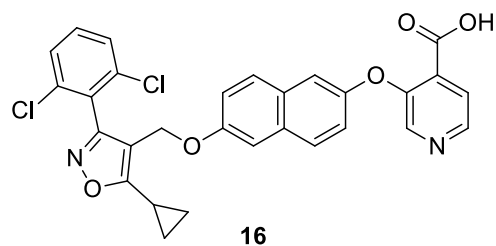
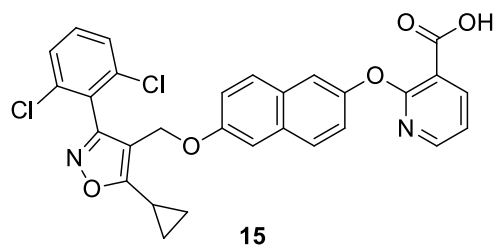
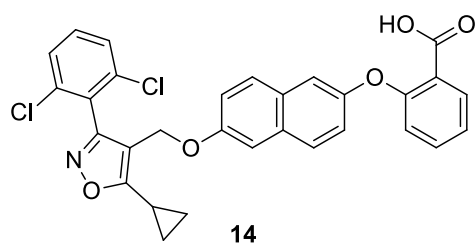
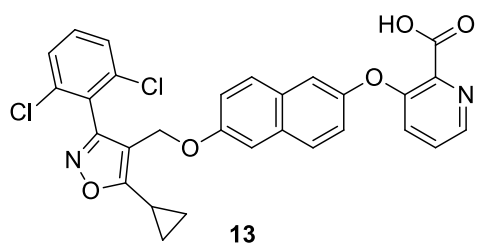
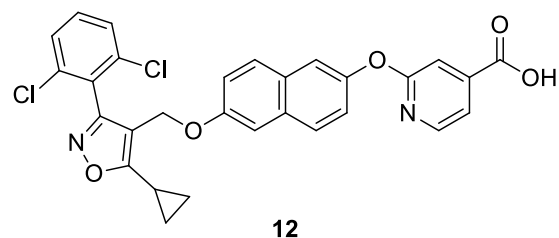
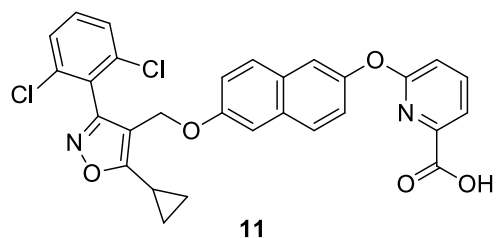
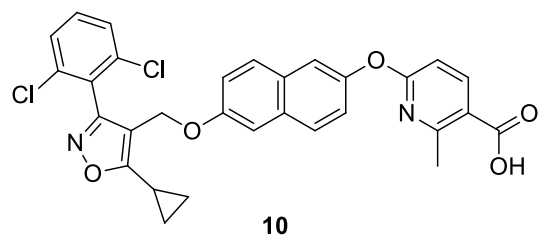
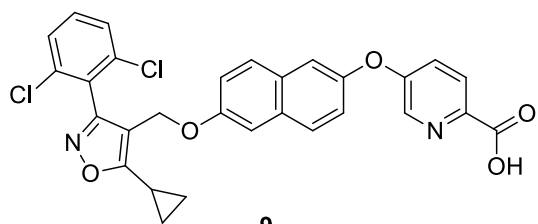
18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, Cl, F y $-O-CF_3$; y

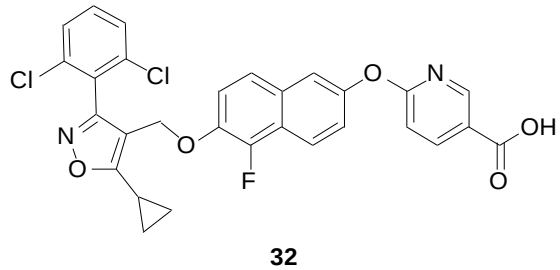
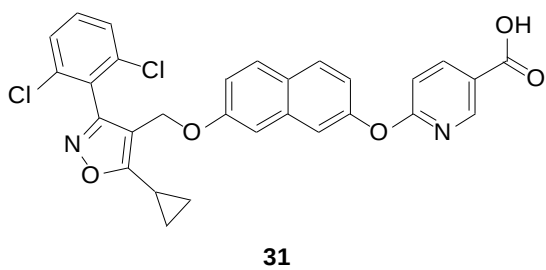
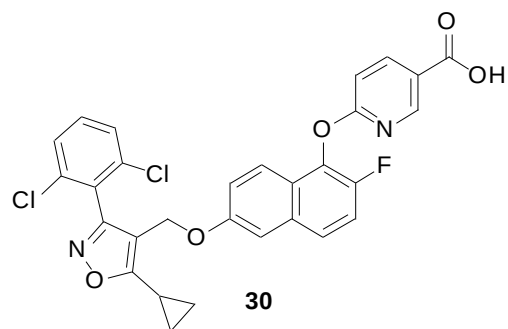
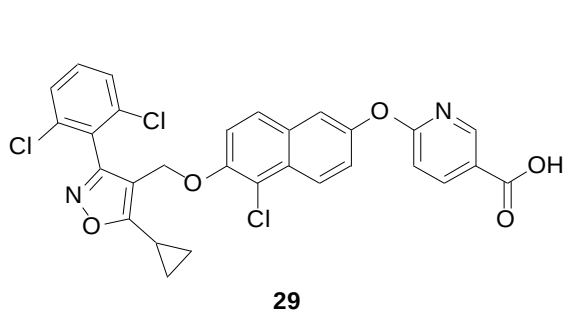
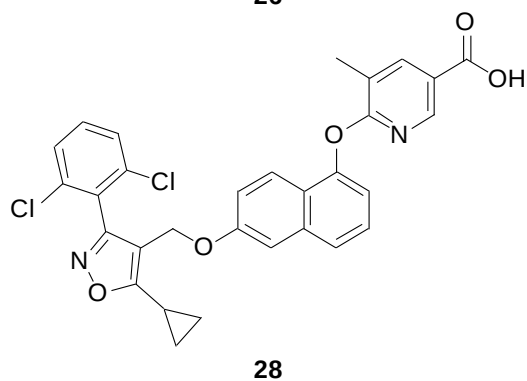
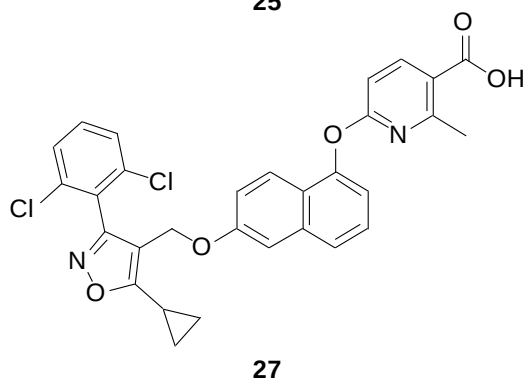
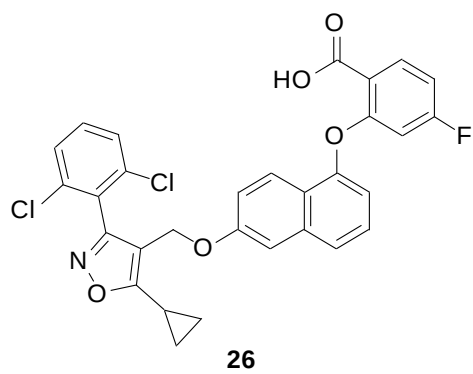
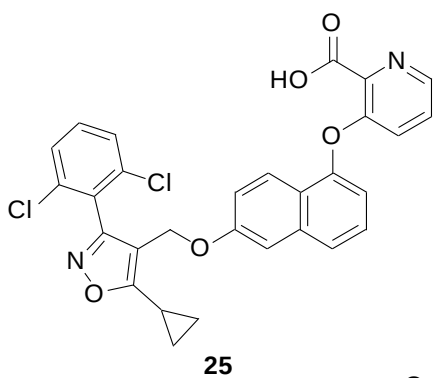
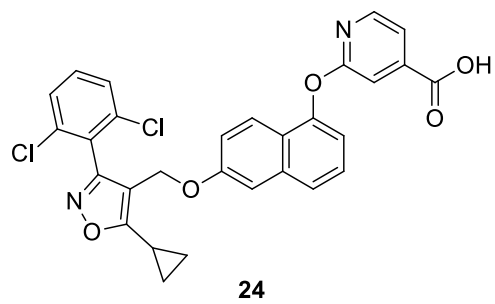
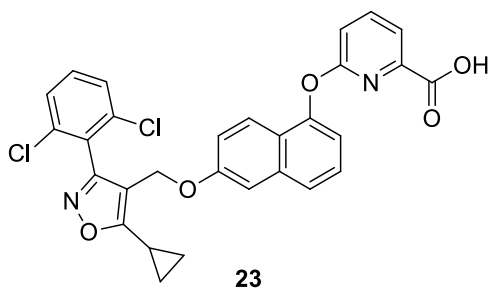
10 donde Z es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está sustituido por R4 y está opcionalmente sustituido por R5, donde R4 se selecciona entre $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONHSO_2-C_1-6$ alquilo y $-CONHSO_2-C_3-6$ cicloalquilo, R5 se selecciona de H, C1-3 alquilo y halógeno.

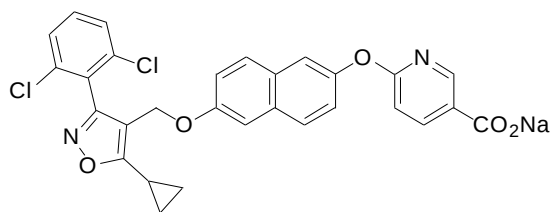
15 19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que Z es piridilo; R4 es $-COOH$; y R5 es H o halógeno.

20. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter tiene una de las siguientes estructuras:

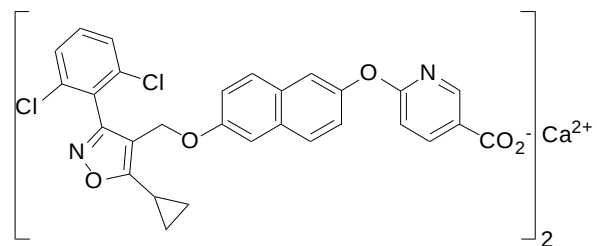




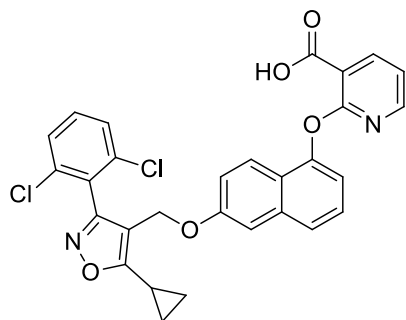




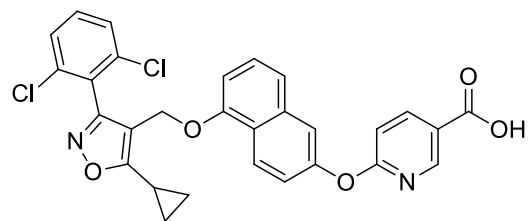
33



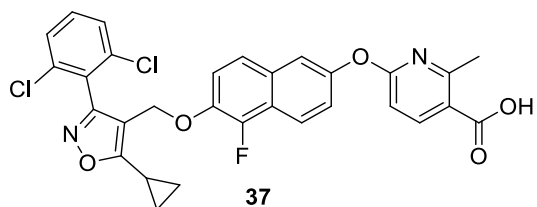
34



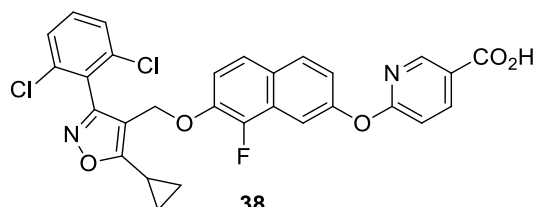
35



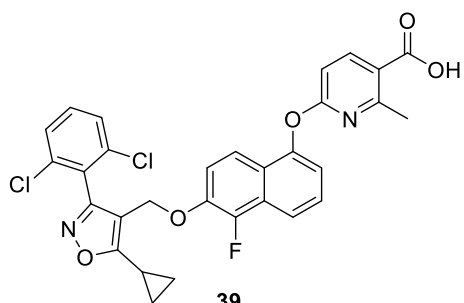
36



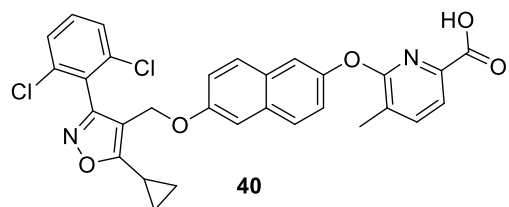
37



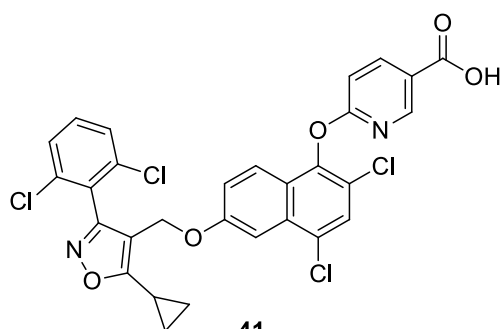
38



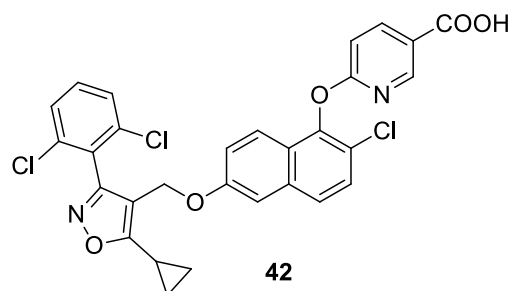
39



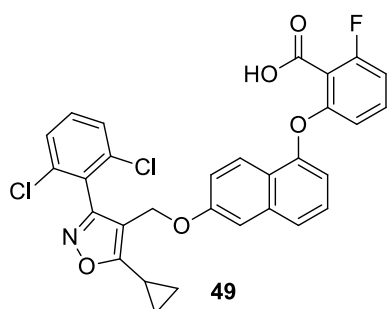
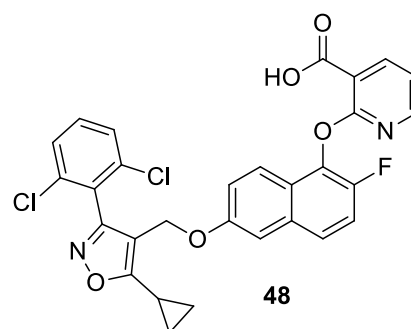
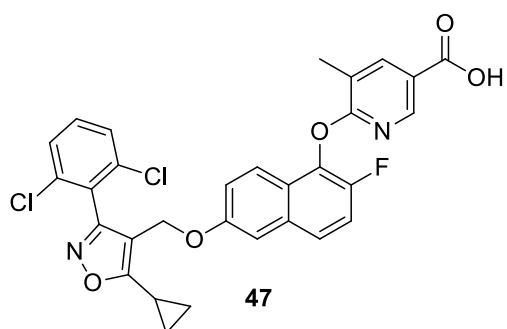
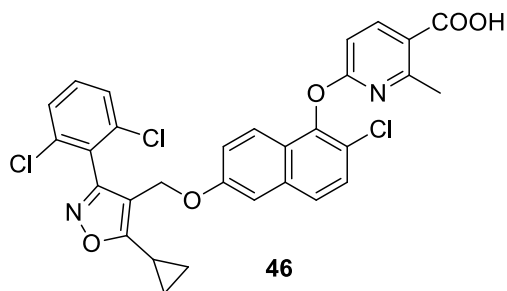
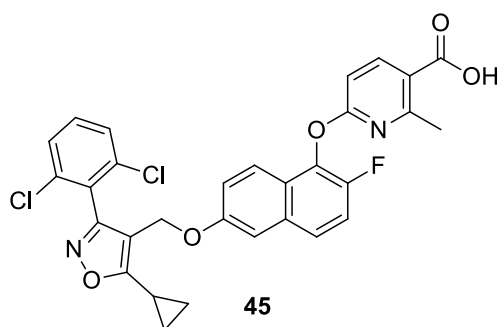
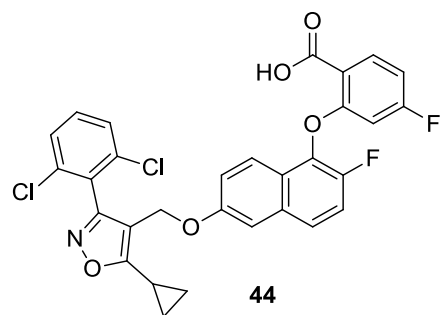
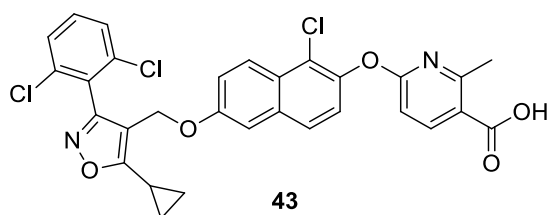
40



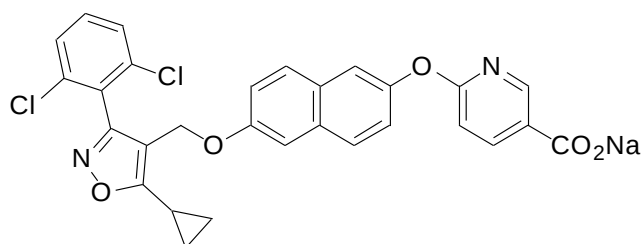
41



42



5 21. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter tiene la siguiente estructura:



22. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el método comprende administrar el derivado de fenilisoxazolil metileno-naftaleno-éter que tiene la estructura de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable y el éster o estereoisómero en combinación con uno o más agentes anti-VHB.

5 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en la que los otros agentes anti-VHB se seleccionan de vacunas contra el VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores del receptor tipo toll (TLR), ligandos del receptor del interferón alfa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis b (HBsAg), inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del VHB, oligonucleótidos antisentido dirigidos al
10 ARNm viral, ARN de interferencia cortos (siARN) y moduladores de la endonucleasa ddRNAi, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores del ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA), inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, anticuerpos contra el VHB , antagonistas de quimiocinas CCR2, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de PD-1, inhibidores de
15 PD-L1, inhibidores de KDM e inhibidores de la replicación del VHB.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que el inhibidor de la ADN polimerasa del VHB es entecavir o tenofovir;

el inhibidor de PD-1 es uno o más seleccionados de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, cemiplimab,
20 camrelizumab, sintilimab, tislelizumab (BGB-A317), BCD-100, JNJ-63723283, Zimberelimab (GLS-010, WBP-3055), Balstilimab (AGEN2034) y dostarlimab (TSR-042);

los inhibidores de PD-L1 son uno o más seleccionados de atezolizumab (RG-7446), avelumab, BGB-A333, BMS-936559 (MDX-1105), durvalumab, CX-072, GX-P2, KN035 (ASC022), GS- 4224 y INCB086550;

25 el oligonucleótido antisentido es Ionis-HBVRx o Ionis-HBV-LRx;

el ARN de interferencia corto es JNJ-3989, Vir-2218 o DCR-HBVS;

el inhibidor de la sintasa de ácidos grasos es TVB-2640 y/o TVB-3567;

el interferón es Pegasys; y

el inhibidor de la cápside es uno o más seleccionados de ABI-H0731, ABI-H2158,
30 ABI-H3733, CB-HBV-001, JNJ-6379, JNJ-0440, QL-007, RG-7907 y RO7049389.