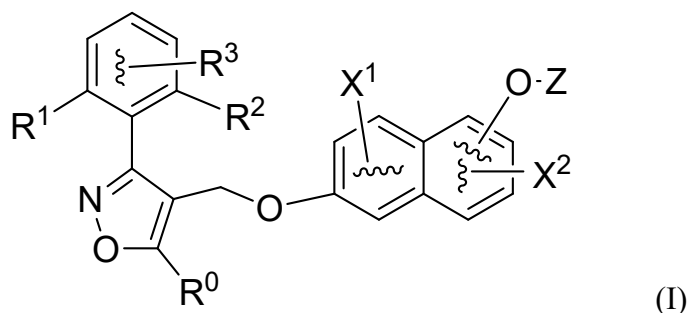


REIVINDICACIONES:

1. Un derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en un ser humano o un animal:



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 por lo 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;

la fracción -O-Z se une al anillo de naftaleno, en el que Z es un residuo 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 arilo de 5 a 10 miembros 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 derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de H,

halógeno y perfluoroalcoxi C_{1-3} , y R^0 se selecciona de isopropilo o ciclopropilo;

donde Z es un fenilo que está sustituido con R^4 y está opcionalmente sustituido con R^5 ; 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 R^4 y está opcionalmente sustituido con R^5 ; y

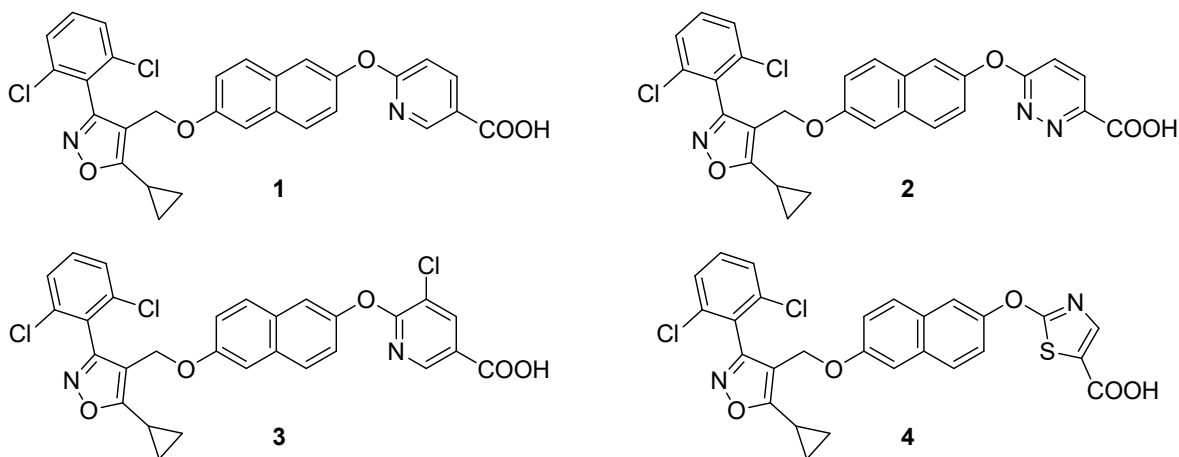
donde el halógeno es fluoro o cloro;

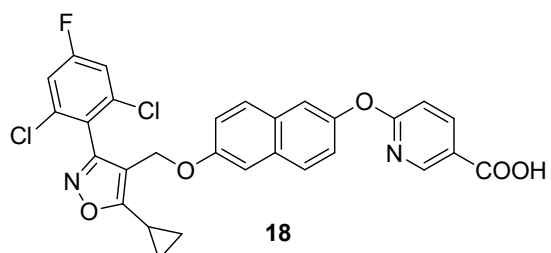
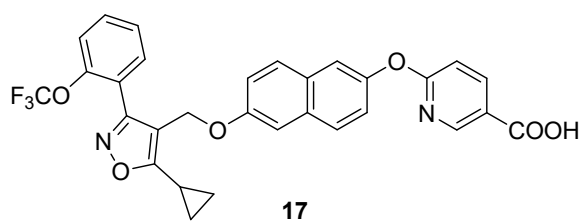
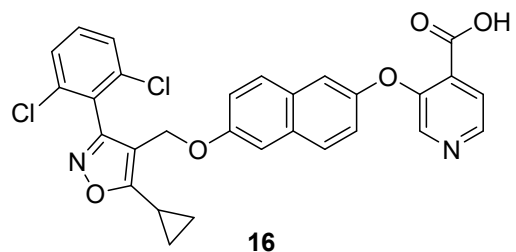
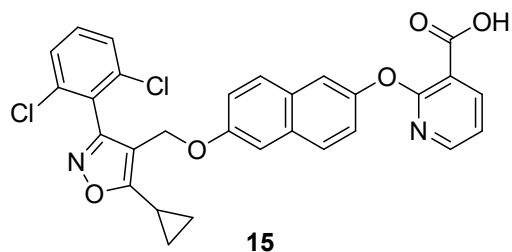
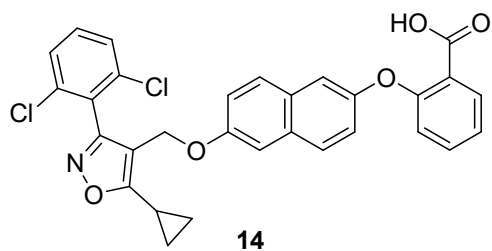
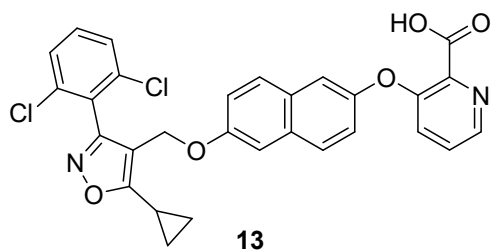
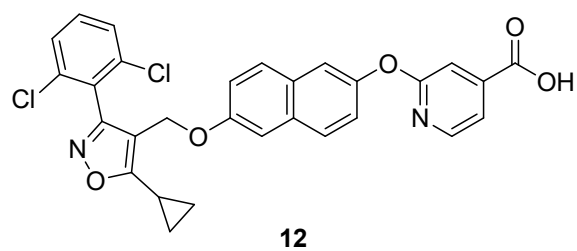
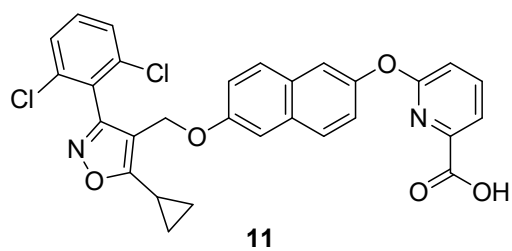
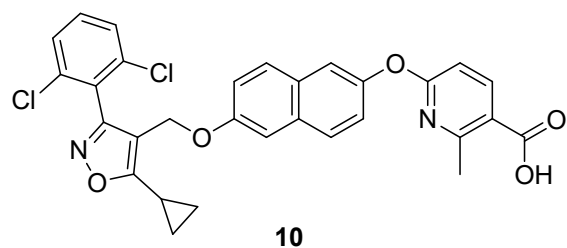
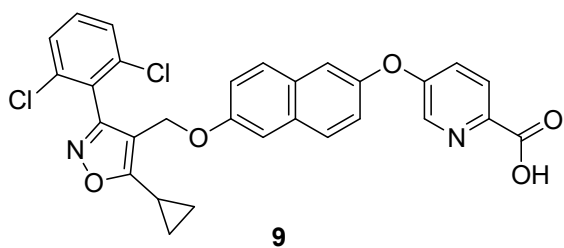
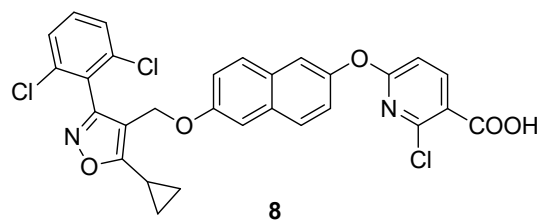
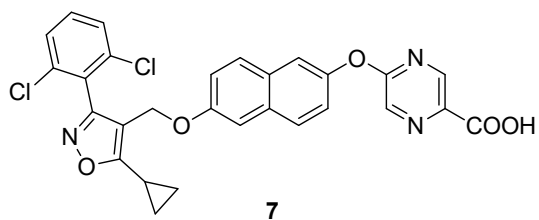
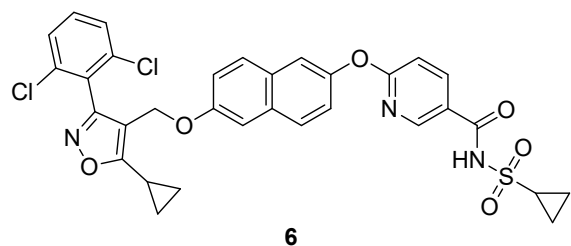
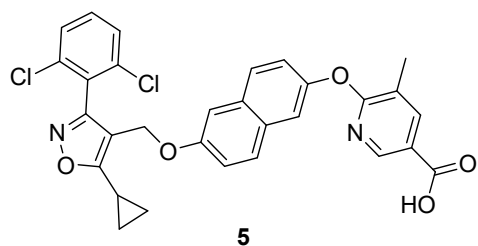
preferentemente, en donde R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, Cl, F y $-O-CF_3$; y

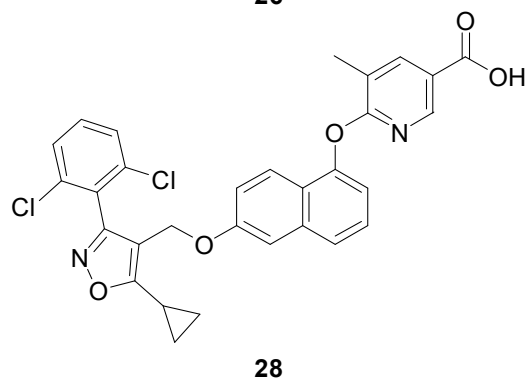
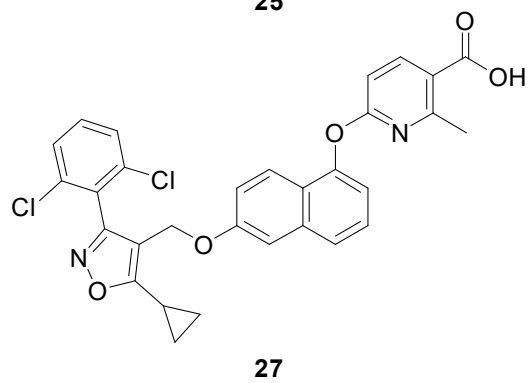
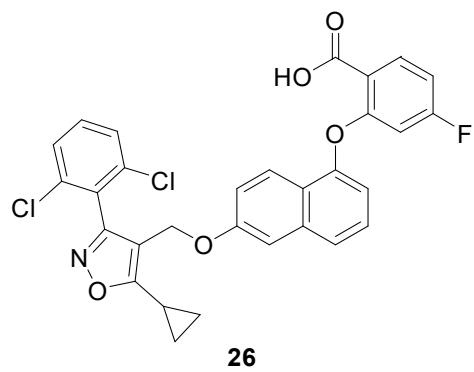
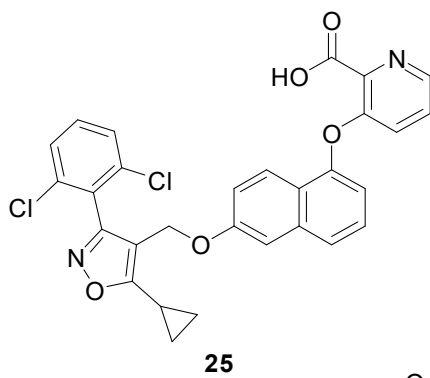
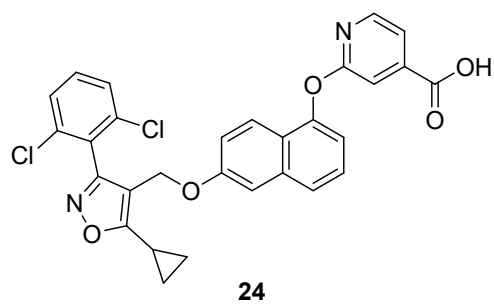
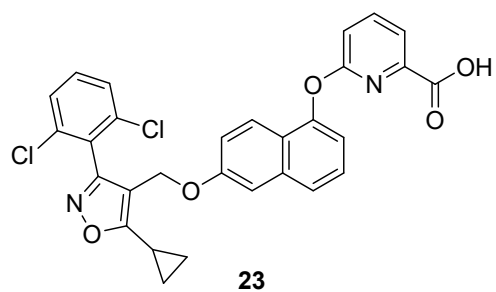
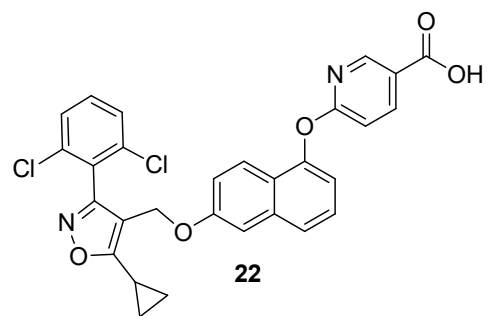
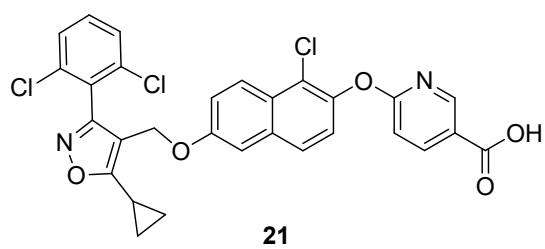
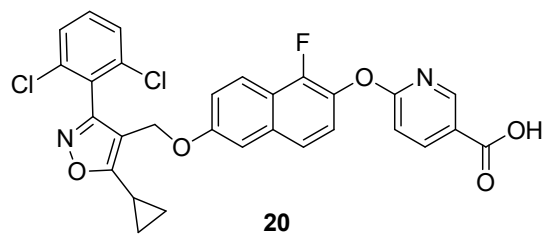
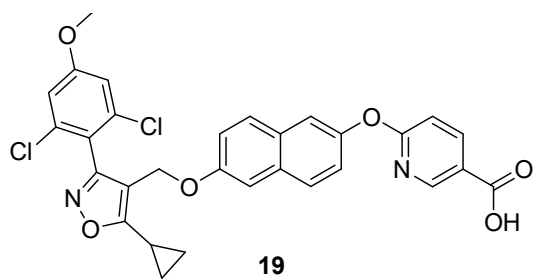
donde Z es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está sustituido por R^4 y está opcionalmente sustituido por R^5 , donde R^4 se selecciona de $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CONHSO_2$ -alquilo C_{1-6} y $-CONHSO_2$ -cicloalquilo C_{3-6} , R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-3} y halógeno;

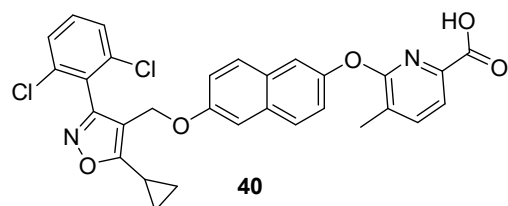
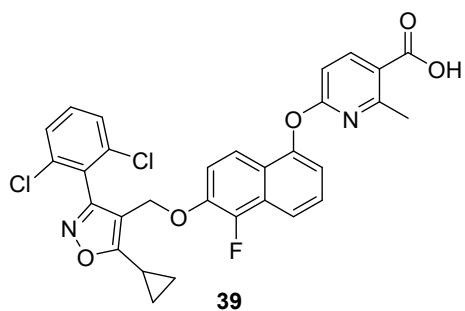
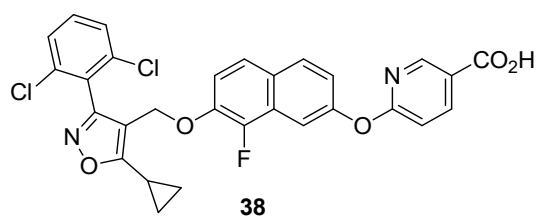
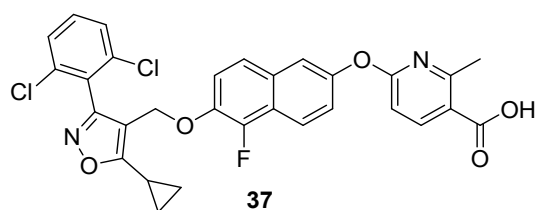
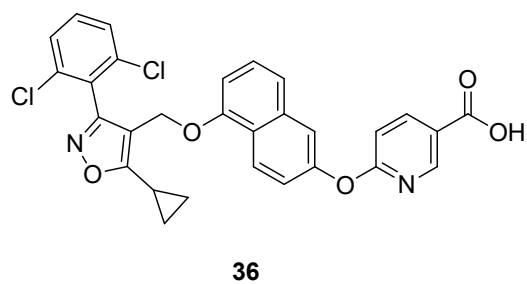
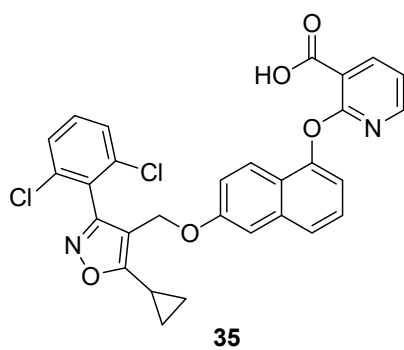
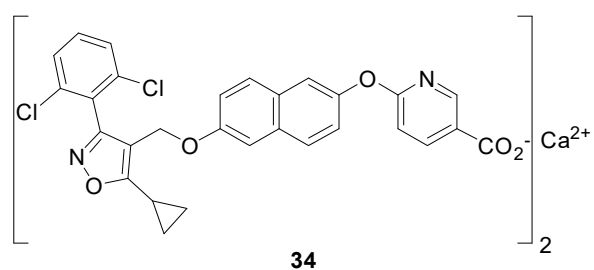
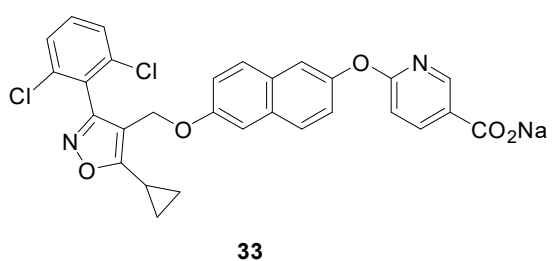
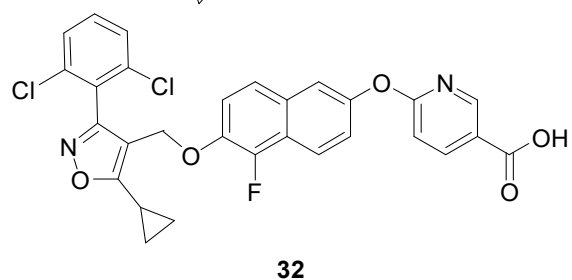
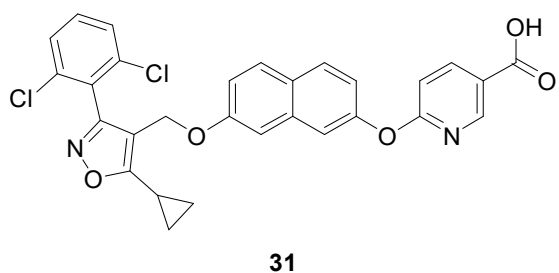
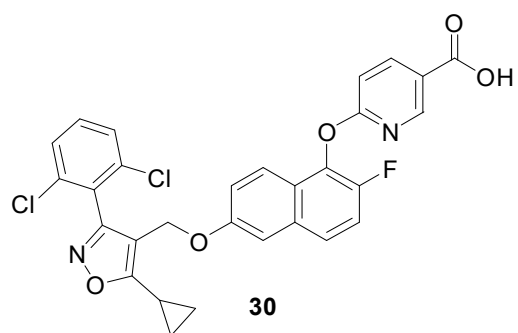
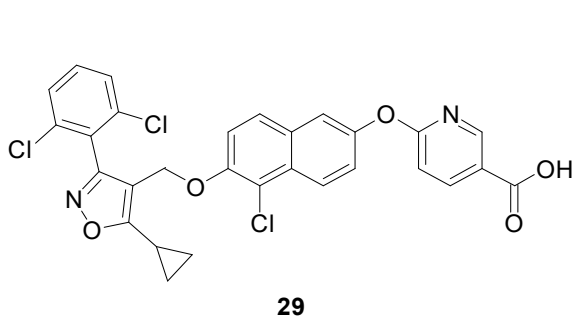
preferentemente, en donde Z es piridilo; R^4 es $-COOH$; y R^5 es H o halógeno.

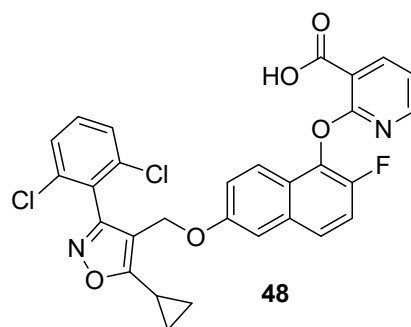
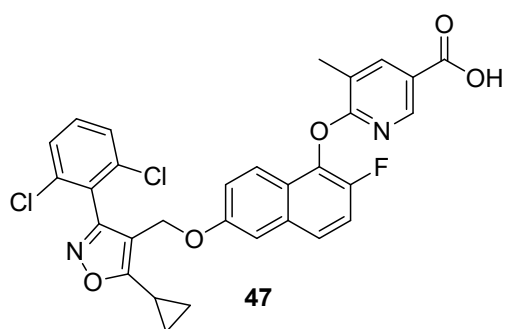
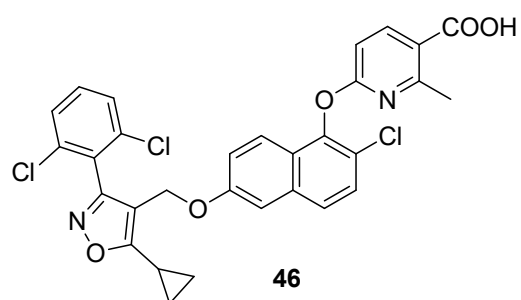
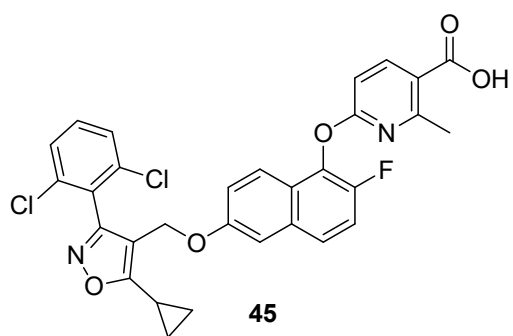
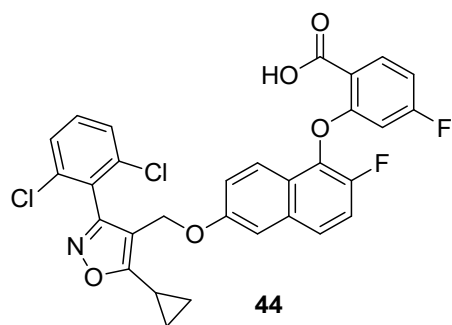
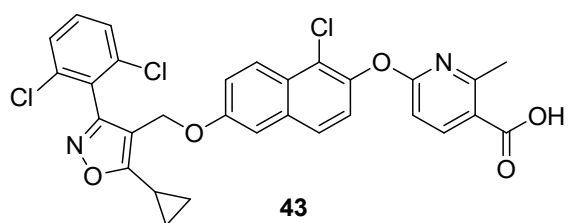
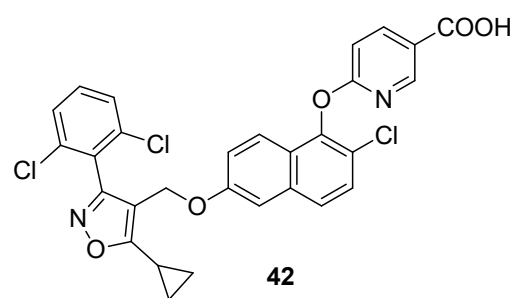
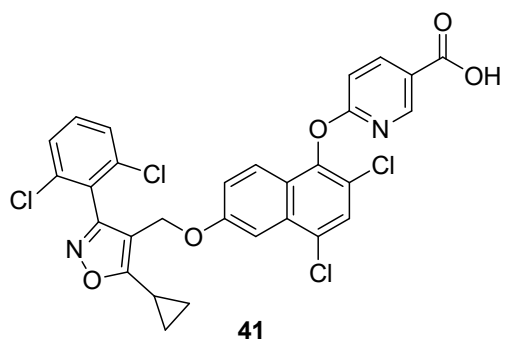
3. El derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter tiene una de las siguientes estructuras:

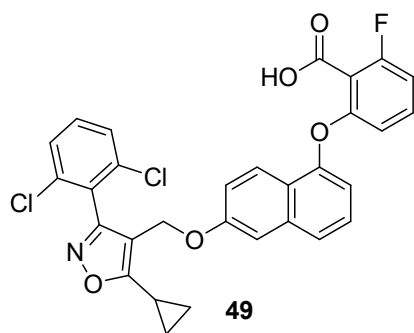




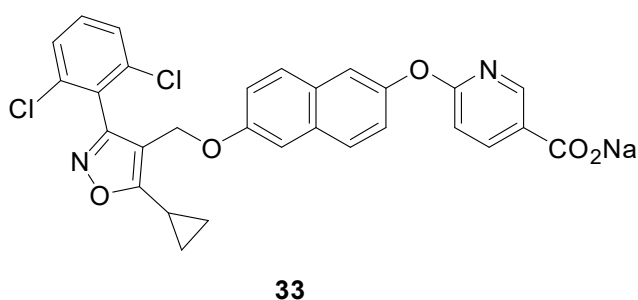








preferentemente, en el que el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter tiene la siguiente estructura:



4. El derivado de fenilisoxazolilmetilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de fenilisoxazolilmetilen-naftaleno-éter que tiene la estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables está en combinación con uno o más agentes anti-VHB;

preferentemente, donde 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), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del VHB, oligonucleótidos antisentido dirigidos a ARNm viral, ARNs de interferencia cortos (siRNA) y moduladores de endonucleasa ddRNAi, inhibidores de 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 la quimiocina 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 de VHB;

más preferentemente, 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

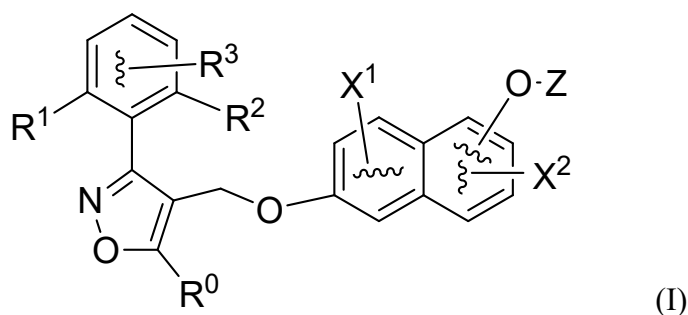
el ARN de interferencia corto es JNJ-3989, Vir-2218 o DCR-HBVS

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, ABI-H3733, CB-HBV-001, JNJ-6379, JNJ-0440, QL-007, RG-7907 y RO7049389.

5. Una composición farmacéutica, que comprende un derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene una estructura de fórmula (I), o una de sus sales, ésteres o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en un humano o animal:



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 por lo 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;

la fracción -O-Z se une al anillo de naftaleno, en el que Z es un residuo 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 arilo de 5 a 10 miembros 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).

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, 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; 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

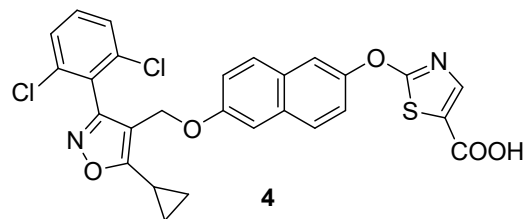
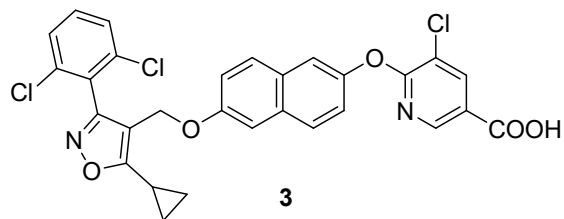
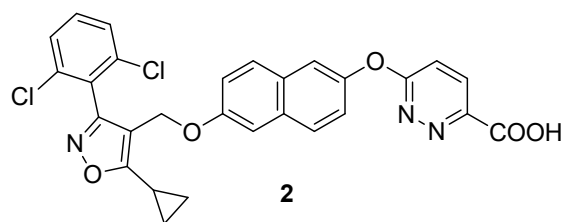
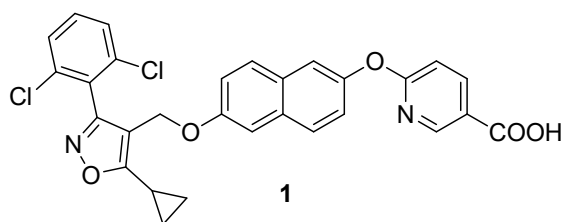
donde el halógeno es fluoro o cloro;

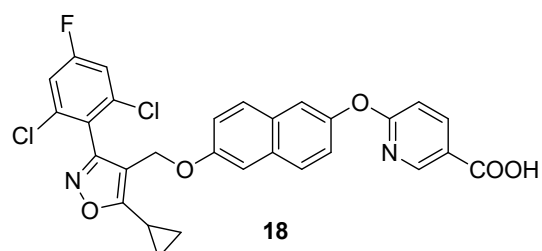
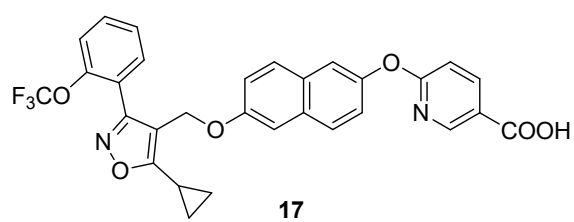
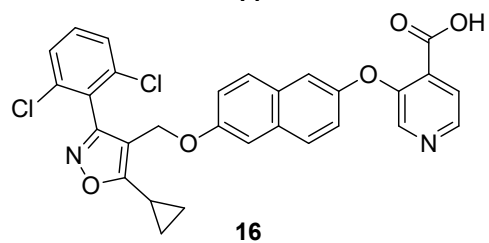
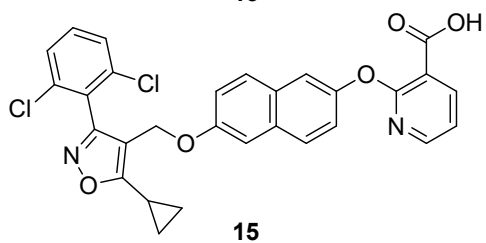
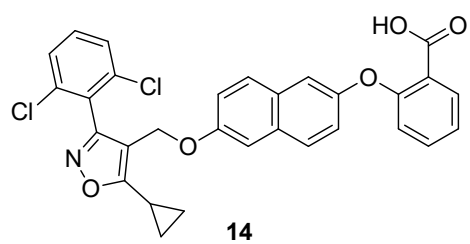
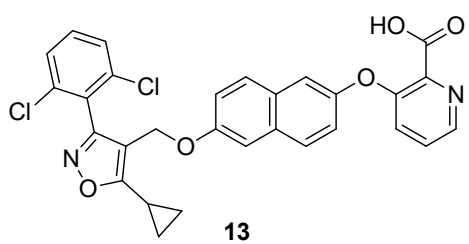
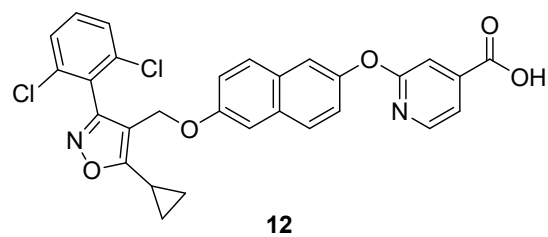
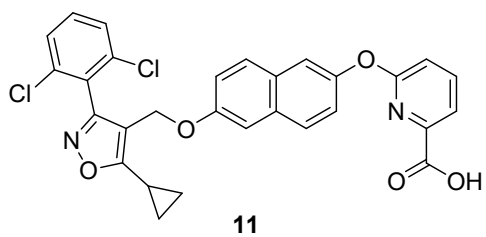
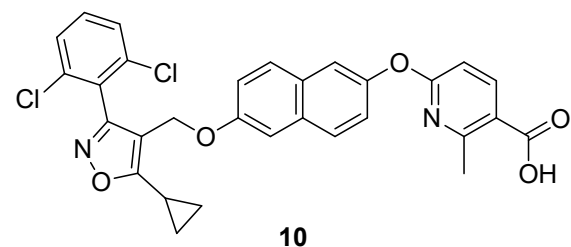
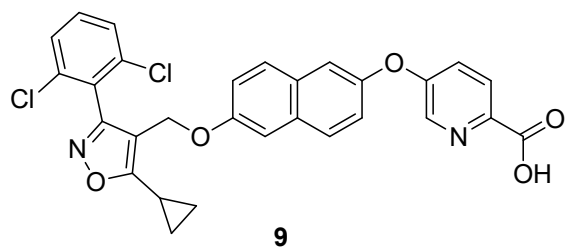
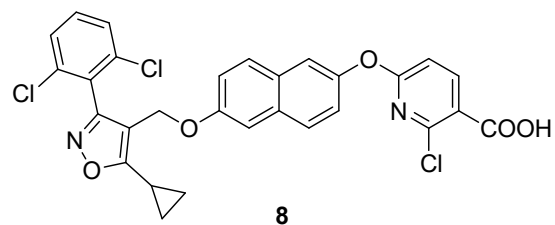
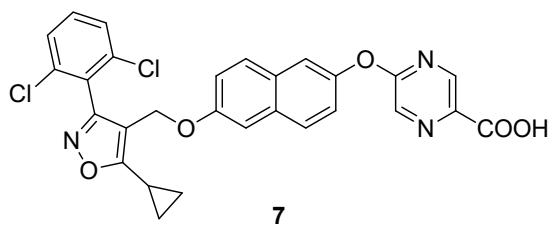
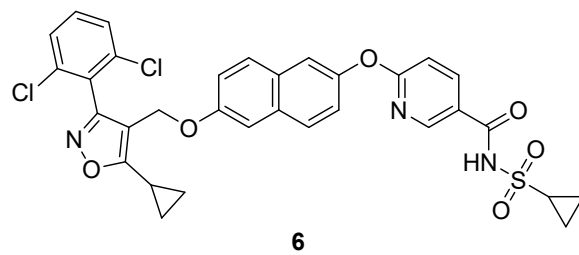
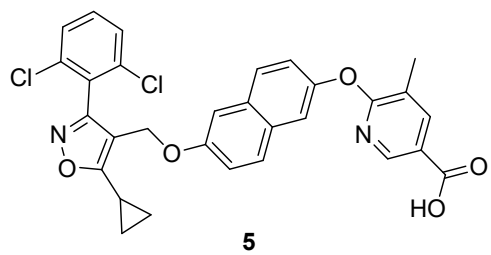
preferentemente, en el que R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de H, Cl, F y –O–CF₃; y

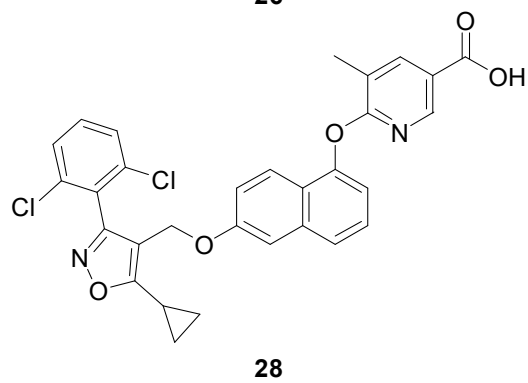
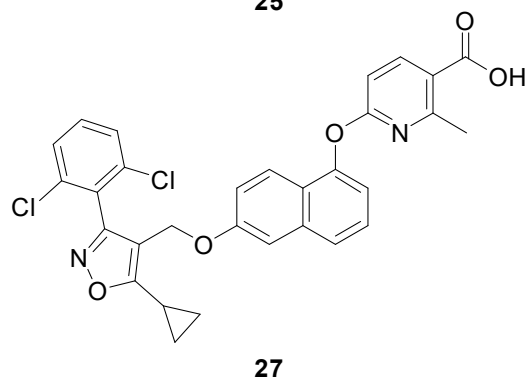
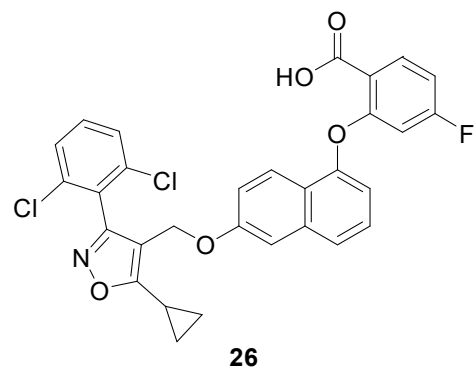
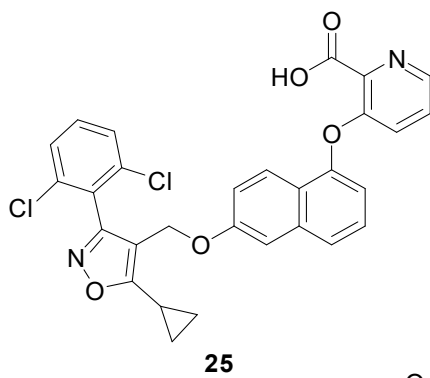
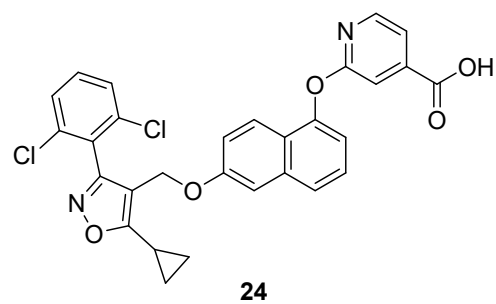
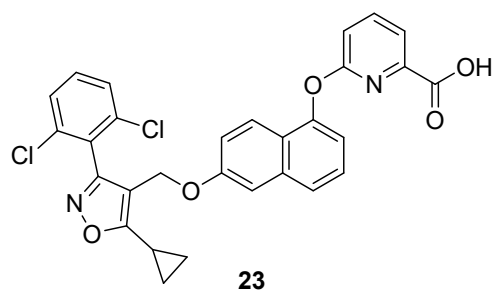
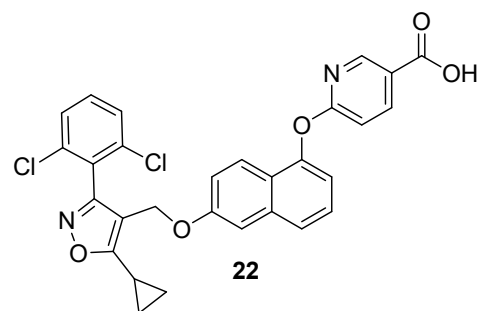
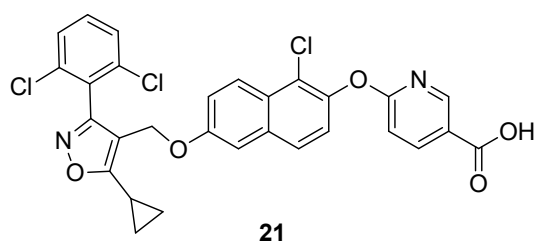
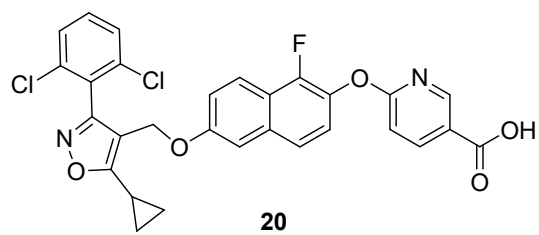
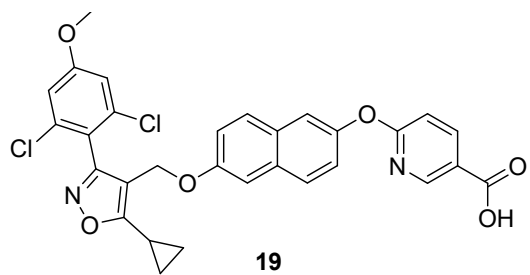
donde Z es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está sustituido por R⁴ y está opcionalmente sustituido por R⁵, donde R⁴ se selecciona de –COOH, –CH₂COOH, –CONHSO₂–alquilo C₁₋₆ y –CONHSO₂–cicloalquilo C₃₋₆, R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁₋₃ y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

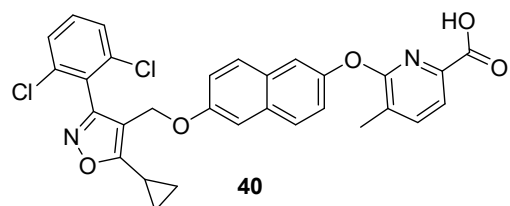
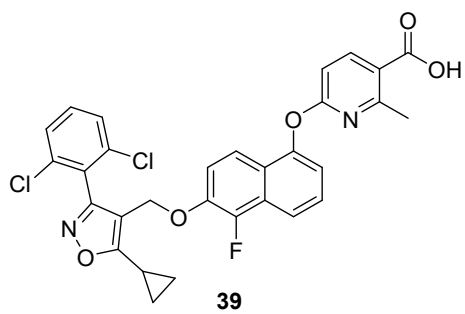
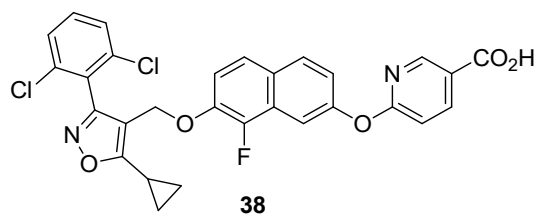
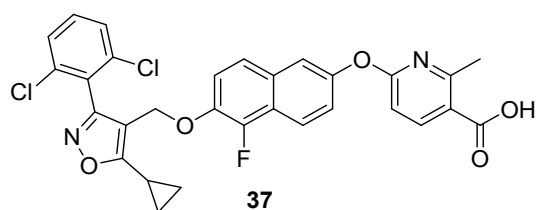
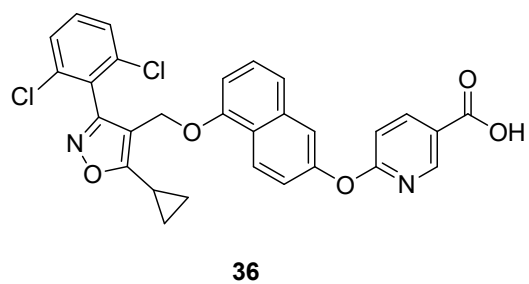
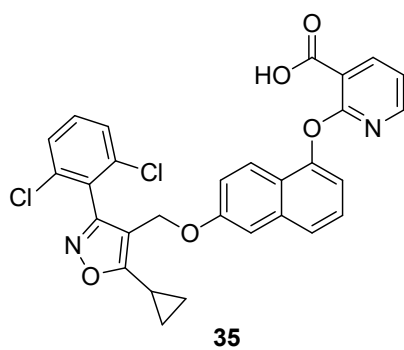
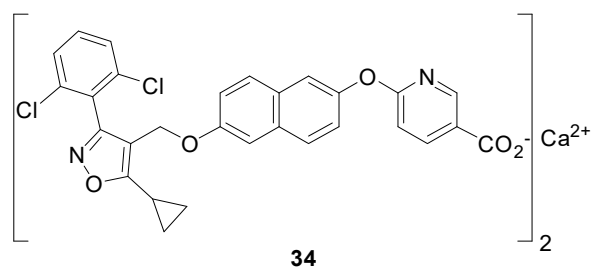
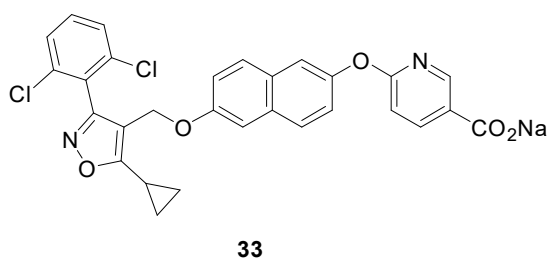
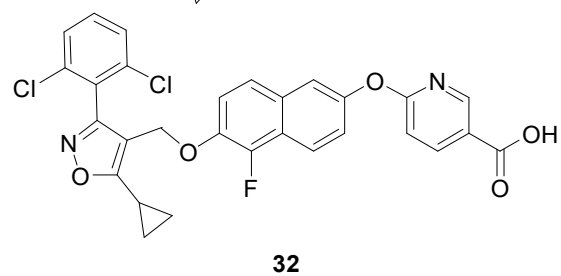
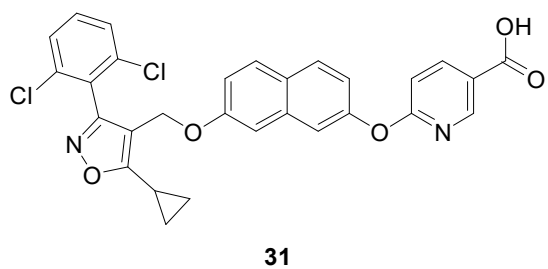
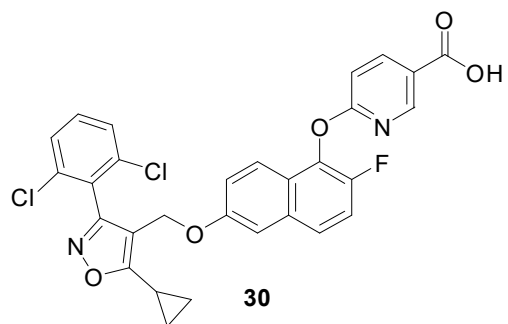
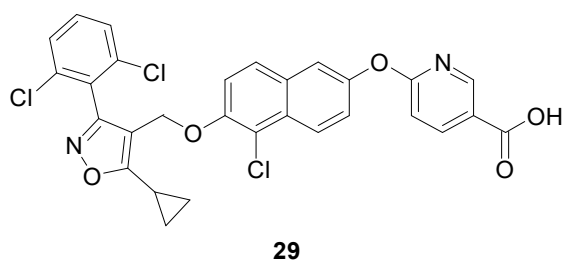
preferentemente, en donde Z es piridilo; R⁴ es –COOH; y R⁵ es H o halógeno.

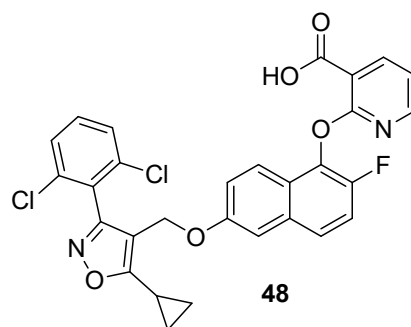
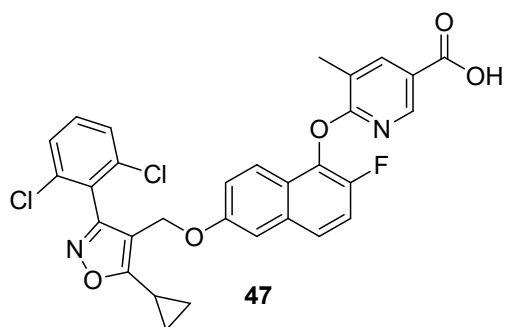
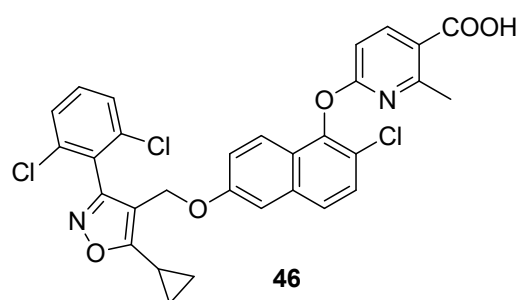
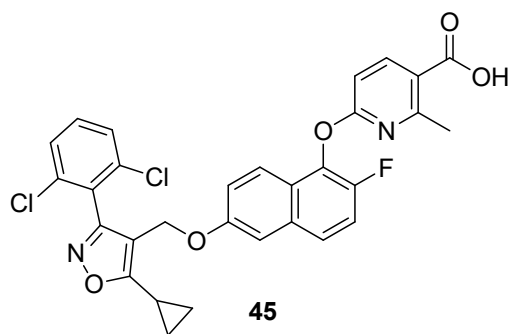
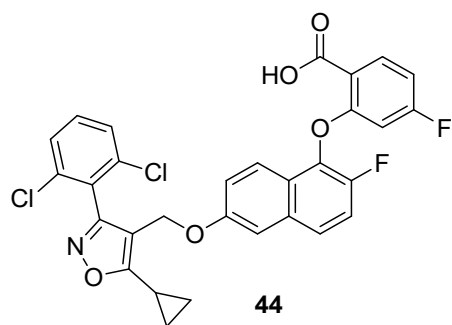
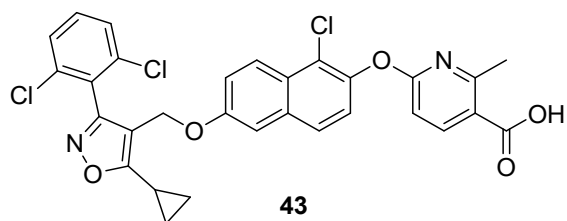
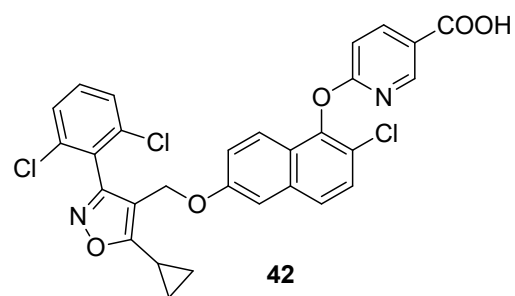
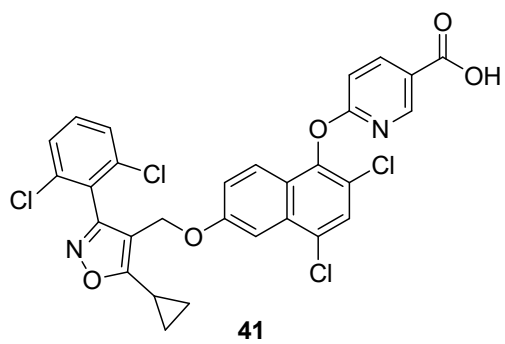
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter es de una de las siguientes estructuras:

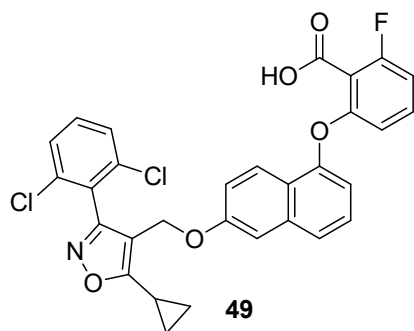




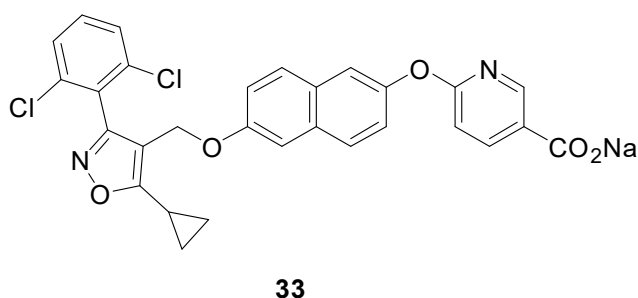




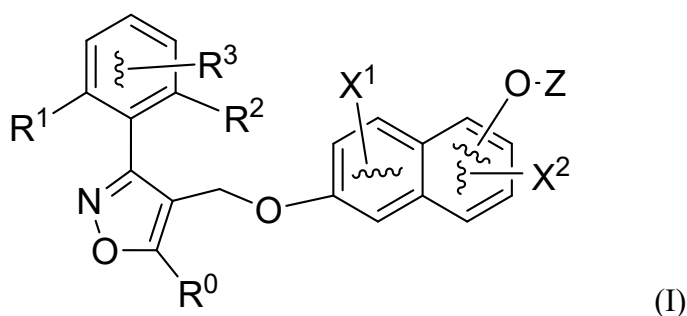




preferentemente, en el que el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter tiene la siguiente estructura:



8. 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 aceptable del mismo y uno o más de otros agentes anti-VHB, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable,



donde:

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con halógeno y alcoxi C_{1-6} no sustituido o sustituido con halógeno, siempre que por lo menos uno de R^1 , R^2 y R^3 no sea hidrógeno, R^0 se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilocicloalquilo C_{4-7} no sustituidos o sustituidos con halógeno;

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de H y halógeno;

la fracción $-O-Z$ se une al anillo de naftaleno, en el que Z es un residuo 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 arilo de 5 a 10 miembros 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).

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, 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

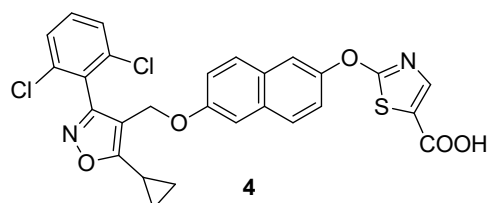
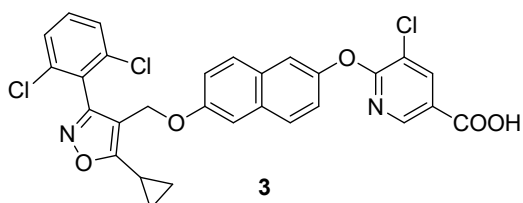
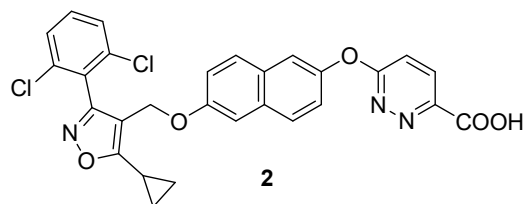
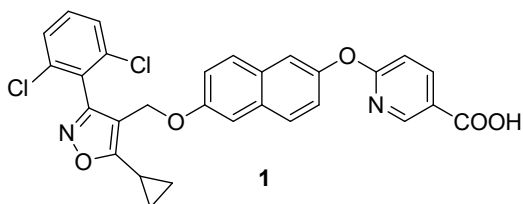
donde el halógeno es fluoro o cloro;

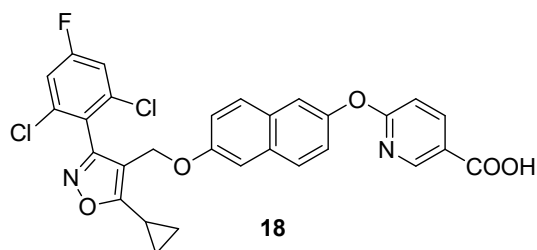
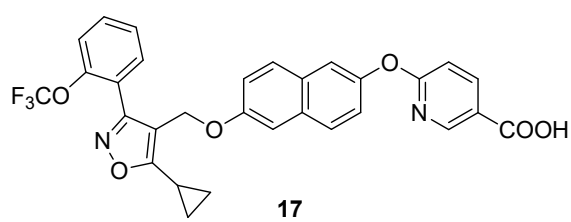
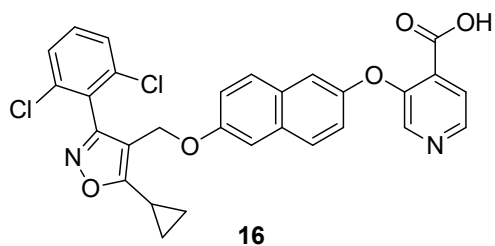
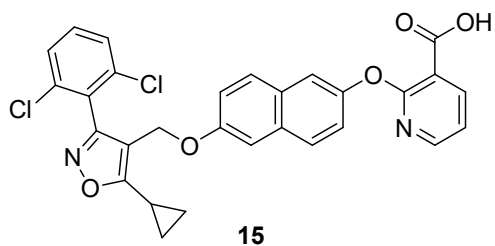
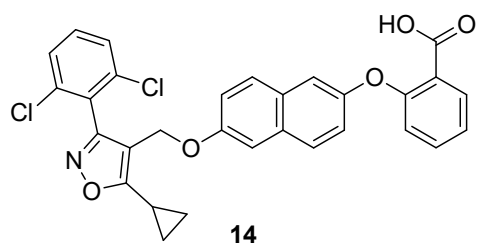
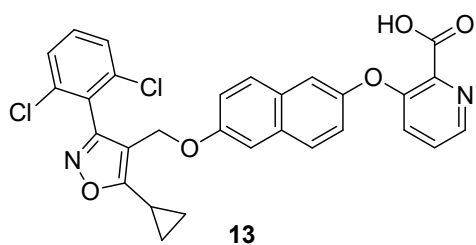
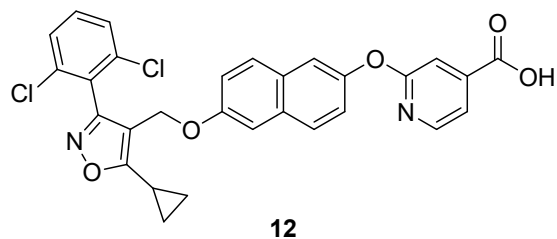
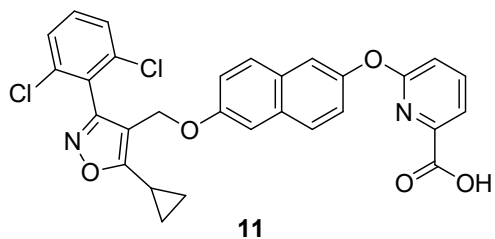
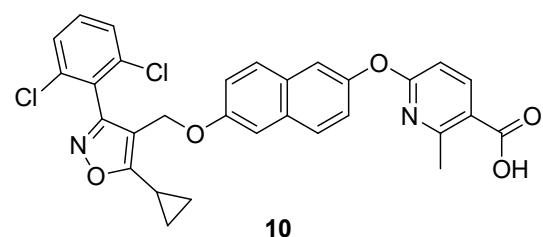
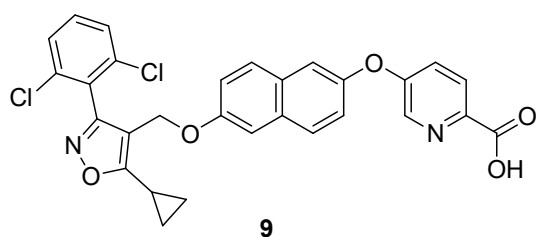
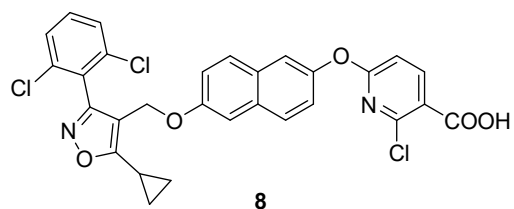
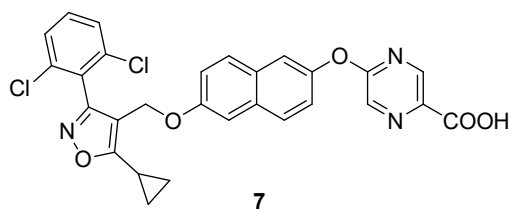
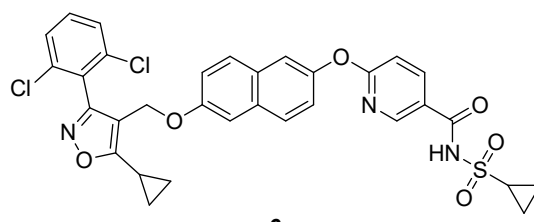
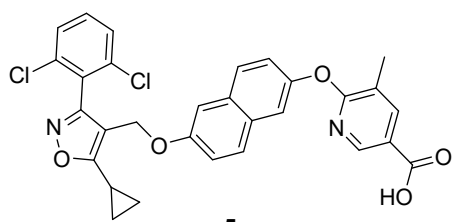
preferentemente, en donde R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de H, Cl, F y –O–CF₃; y

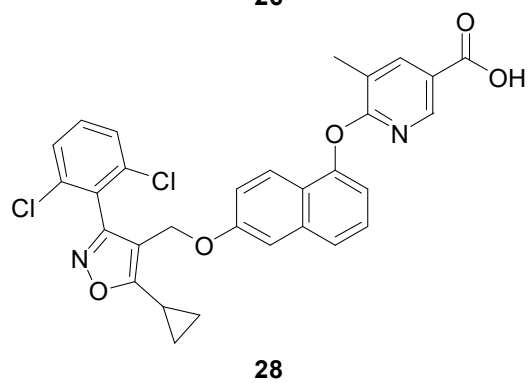
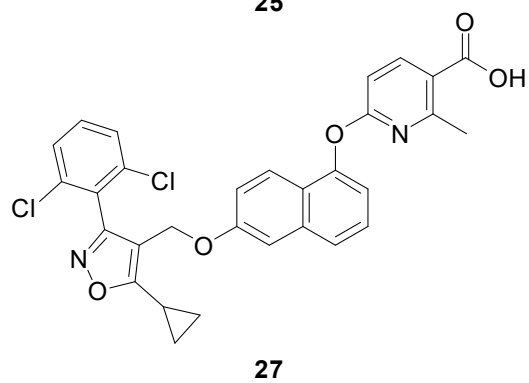
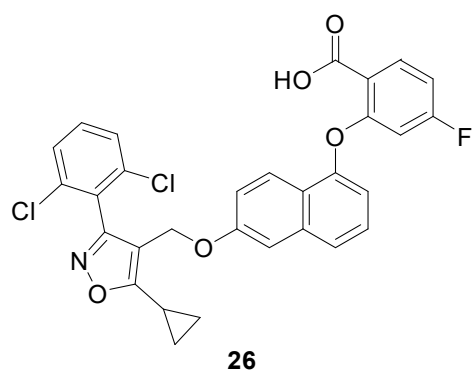
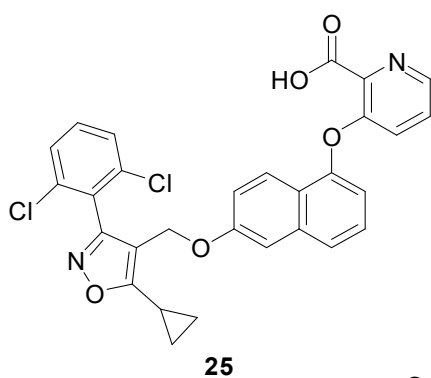
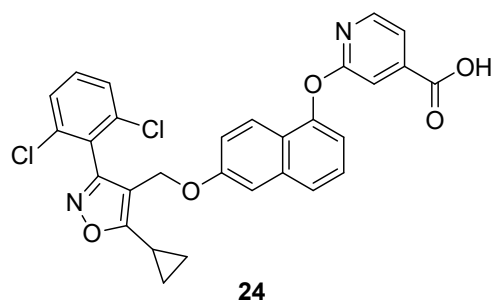
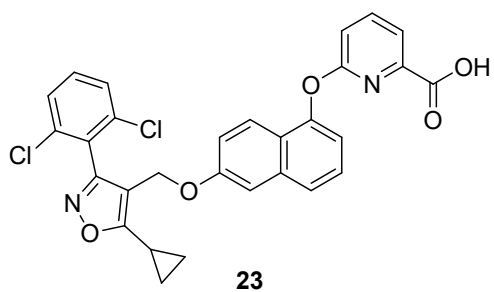
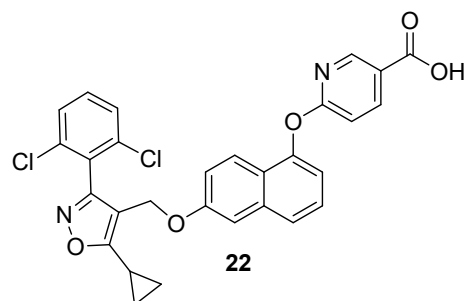
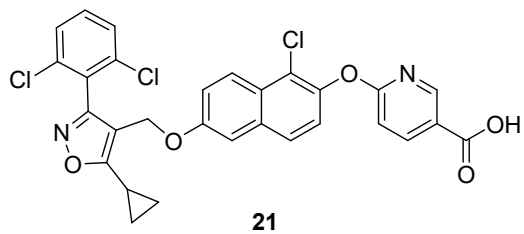
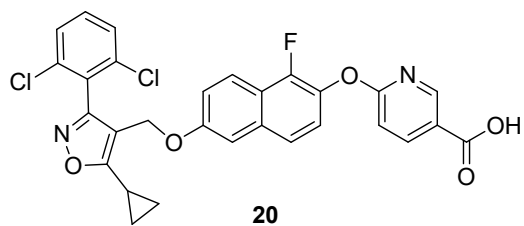
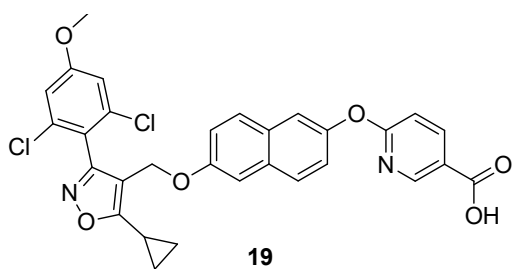
donde Z es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está sustituido por R⁴ y está opcionalmente sustituido por R⁵, donde R⁴ se selecciona de –COOH, –CH₂COOH, –CONHSO₂–alquilo C₁₋₆ y –CONHSO₂–cicloalquilo C₃₋₆, R⁵ se selecciona de H, alquilo C₁₋₃ y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

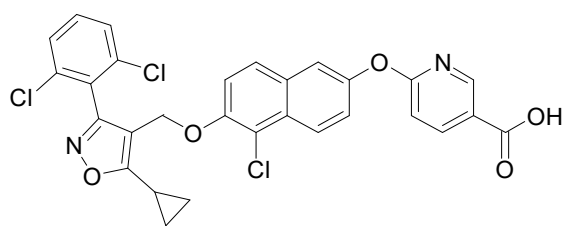
preferentemente, en donde Z es piridilo; R⁴ es –COOH; y R⁵ es H o halógeno;

preferentemente, donde el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter es de una de las siguientes estructuras:

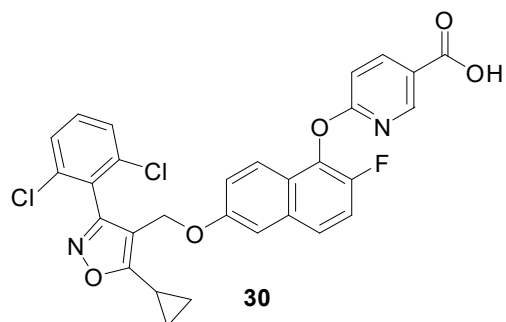




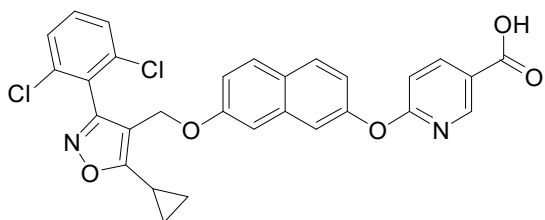




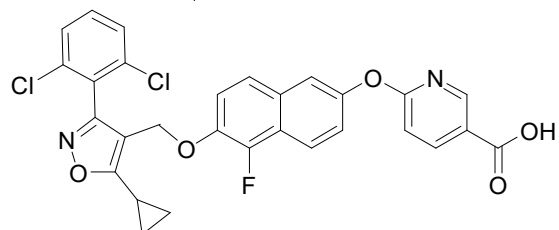
29



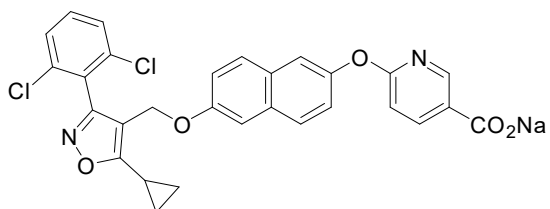
30



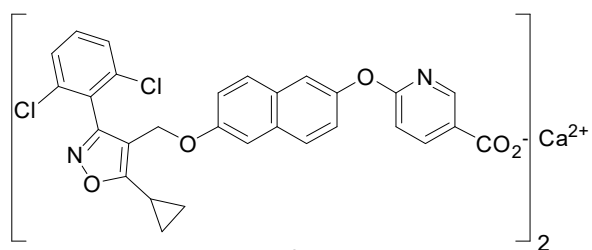
31



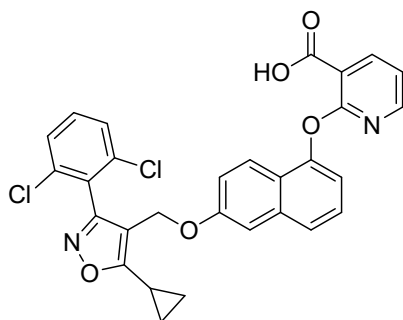
32



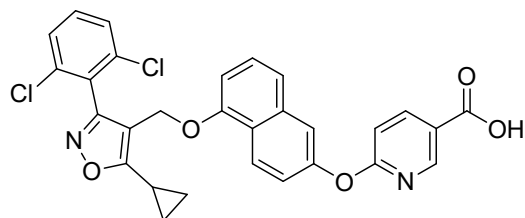
33



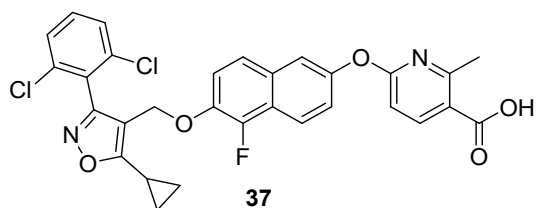
34



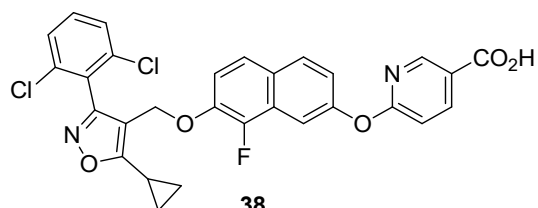
35



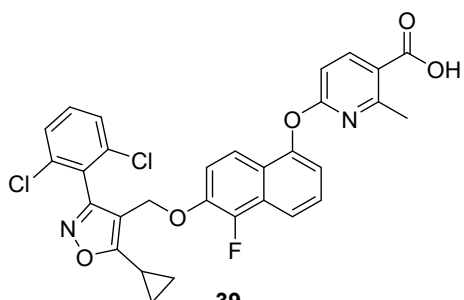
36



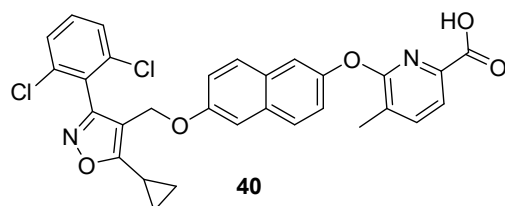
37



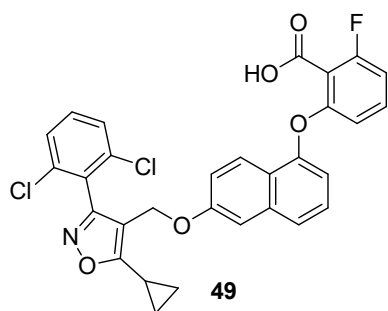
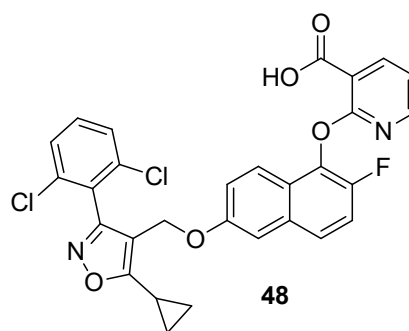
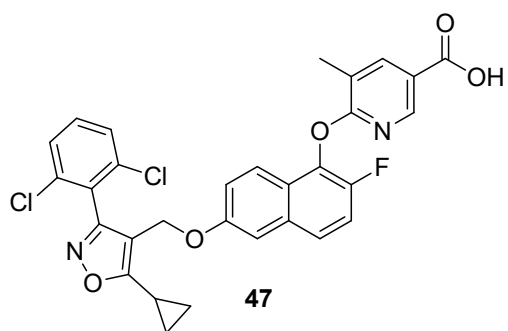
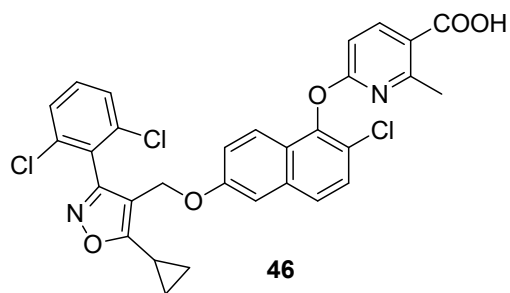
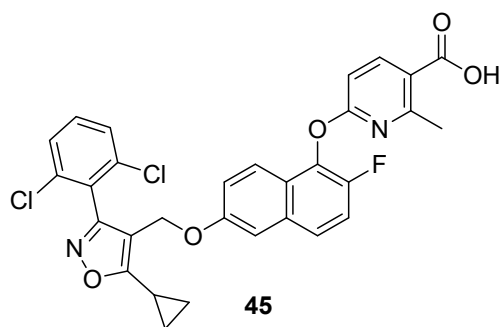
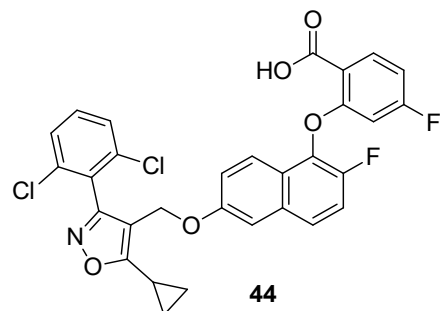
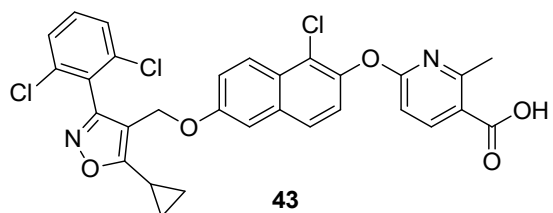
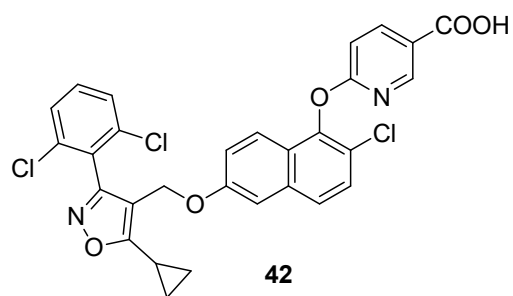
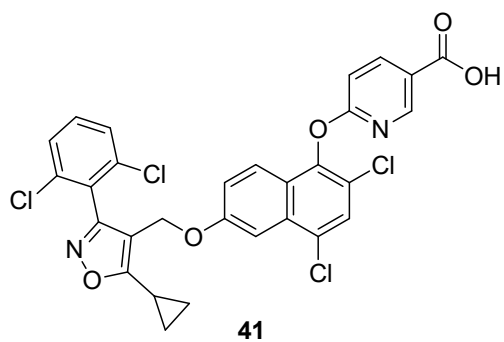
38



39



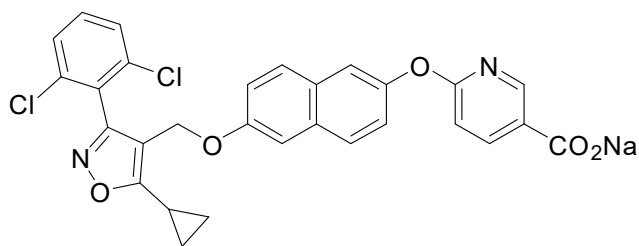
40



;

preferentemente, en el que el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter tiene la

siguiente estructura:



33

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la composición farmacéutica comprende uno o más agentes anti-VHB y el derivado de fenilisoxazolil metilen-naftaleno-éter que tiene la estructura de fórmula (I), o una sal, éster o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

preferentemente, donde 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), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del virus de entrada del VHB, oligonucleótidos antisentido dirigidos a ARNm viral, ARNs de interferencia cortos (siRNA) y moduladores de endonucleasa ddRNAi, inhibidores de 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 la quimiocina 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 de VHB;

más preferentemente, 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, ABI-H3733, CB-HBV-001, JNJ-6379, JNJ-0440, QL-007, RG-7907 y RO7049389.