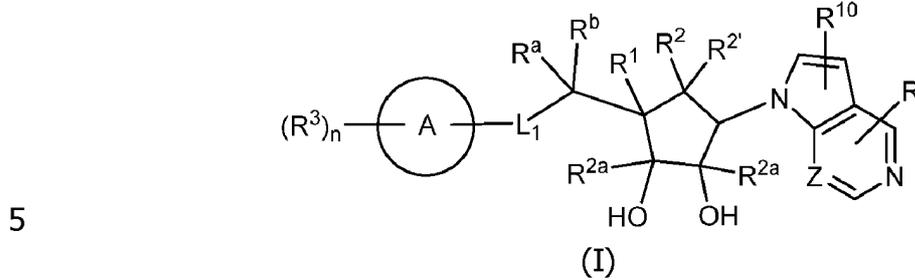


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 51146 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; A61K 31/53; C07D 487/04; C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **51146**
- (22) Date de Dépôt : **13.12.2018**
- (30) Données de Priorité : **13.12.2017 IN 201721044886**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2018/060015 13.12.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Lupin Limited, Kalpataru Inspire 3rd Floor Off Western Express Highway Santacruz (East) Maharashtra Mumbai 400 055 (IN)**
- (72) Inventeur(s) : **PALLE, Venkata, P. ; KAMBOJ, Rajender, Kumar ; LAGAD, Dipak, Raychand ; KULKARNI, Sanjeev, Anant ; NAIR, Prathap, Sreedharan ; GUDADE, Ganesh, Bhausahab ; SETHI, Sachin ; PAWAR, Chetan, Sanjay ; TRYAMBAKE, Mahadeo, Bhaskar ; KULKARNI, Chaitanya, Prabhakar ; HAJARE, Anil, Kashiram ; GORE, Balasaheb, Arjun ; SINDKHEDKAR, Milind, Dattatraya**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 18836520.9**
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES BICYCLIQUES SUBSTITUÉS UTILISÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE PRMT5**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés hétérocycliques bicycliques substitués de formule (I), des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci et des compositions pharmaceutiques pour le traitement de maladies, de troubles ou d'états pathologiques associés à la surexpression de l'enzyme PRMT5. L'invention concerne également des méthodes de traitement de maladies, de troubles ou d'états pathologiques associés à la surexpression de l'enzyme PRMT5.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule générale (I), un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



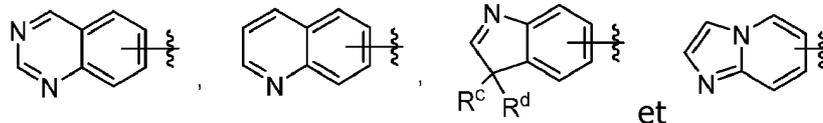
dans lequel

$L_1$  est choisi parmi  $-CR^aR^b-$ ,  $-NR^a-$ , S, et O ;

Z est choisi parmi CH et N ;

10  $R^a$  et  $R^b$ , à chaque occurrence, sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène, un alkyle substitué ou non substitué, et un cycloalkyle ;

le cycle A est choisi parmi



15  $R^c$  et  $R^d$  sont choisis parmi un alkyle substitué ou non substitué ou, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, forment un cycle cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_6$  ;

R est choisi parmi  $-NR^4R^5$ , l'hydrogène, un halogène, un alkyle substitué ou non substitué, un alcoxy substitué ou non substitué, un hétéroaryle substitué ou non substitué, et un cycloalkyle ;

20  $R^1$  et  $R^2$ , conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, forment une liaison afin de former  $-C=C-$  ; ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, forment un cycle cyclopropane ;

25  $R^{2'}$  et  $R^{2a}$ , qui peuvent être identiques ou différents, sont indépendamment choisis parmi un hydrogène et un alkyle substitué ou non substitué ;

$R^3$ , à chaque occurrence, est indépendamment choisi parmi un halogène, cyano, nitro, un alkyle substitué ou non substitué,  $-OR^6$ ,  $-NR^7R^8$ , un cycloalkyle,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ -alkyle,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)R^9$ ,

un aryle substitué ou non substitué, un hétéroaryle substitué ou non substitué, et un hétérocyclyle substitué ou non substitué ;

R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène, un alkyle substitué ou non substitué, et un cycloalkyle ;

5 R<sup>6</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un alkyle substitué ou non substitué, et un cycloalkyle ;

R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> sont choisis parmi l'hydrogène, un alkyle substitué ou non substitué, et un cycloalkyle ;

10 R<sup>9</sup> est choisi parmi un alkyle substitué ou non substitué et un cycloalkyle ;

R<sup>10</sup> est choisi parmi l'hydrogène, un halogène, et un alkyle substitué ou non substitué ;

"n" est un entier situé dans la plage allant de 0 à 4, bornes comprises ;

15 quand un groupe alkyle est substitué, il est substitué par 1 à 4 substituants indépendamment choisis parmi oxo (=O), un halogène, cyano, un cycloalkyle, un aryle, un hétéroaryle, un hétérocyclyle, -OR<sup>7a</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O(alkyle), -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>8a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup>, et -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> ;

20 quand le groupe hétéroaryle est substitué, il est substitué par 1 à 4 substituants indépendamment choisis parmi un halogène, nitro, cyano, un alkyle, un halogénoalkyle, un perhalogénoalkyle, un cycloalkyle, un hétérocyclyle, un aryle, un hétéroaryle, -OR<sup>7a</sup>, -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -NR<sup>7a</sup>C(=O)R<sup>9a</sup>, -C(=O)R<sup>9a</sup>, -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -SO<sub>2</sub>-alkyle, -C(=O)OH, et -C(=O)O-alkyle ;

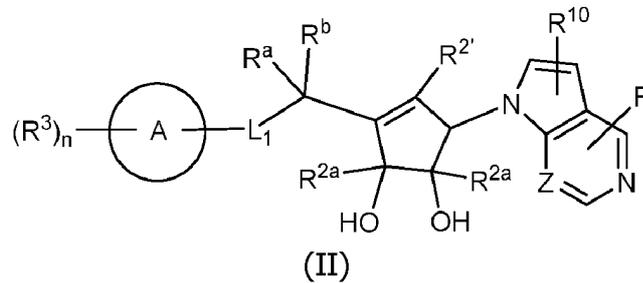
25 quand le groupe hétérocyclique est substitué, il est substitué soit sur un atome de carbone de cycle soit sur un hétéroatome de cycle, et quand il est substitué sur un atome de carbone de cycle, il est substitué par 1 à 4 substituants indépendamment choisis parmi oxo (=O), un halogène, cyano, un alkyle, un cycloalkyle, un perhalogénoalkyle, -OR<sup>7a</sup>,  
30 -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)O-alkyle, -N(H)C(=O)(alkyle), -N(H)R<sup>8a</sup>, et -N(alkyle)<sub>2</sub> ; et quand le groupe hétérocyclyle est substitué sur un azote de cycle, il est substitué par des substituants indépendamment choisis parmi un alkyle, un cycloalkyle, un aryle, un hétéroaryle, -SO<sub>2</sub>(alkyle), -C(=O)R<sup>9a</sup> et -C(=O)O(alkyle) ; quand le  
35 groupe hétérocyclique est substitué sur un soufre de cycle, il est substitué par 1 ou 2 groupes oxo (=O) ;

$R^{7a}$  est choisi parmi l'hydrogène, un alkyle, un perhalogénoalkyle, et un cycloalkyle ;

chacun de  $R^{8a}$  et  $R^{8b}$  est indépendamment choisi parmi l'hydrogène, un alkyle, et un cycloalkyle ; et

5  $R^{9a}$  est choisi parmi un alkyle et un cycloalkyle.

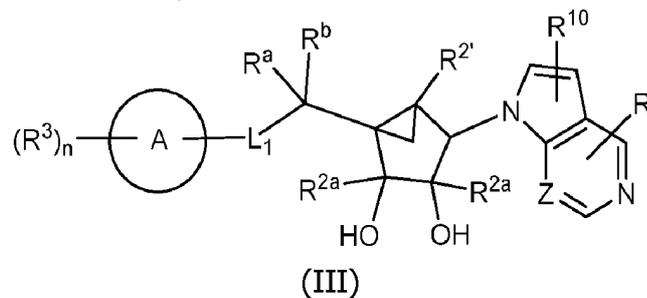
2. Composé selon la revendication 1 ayant une structure de formule (II), un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



dans lequel

le cycle A, Z,  $L_1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^{2'}$ , R,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  et "n" sont tels que définis ci-dessus.

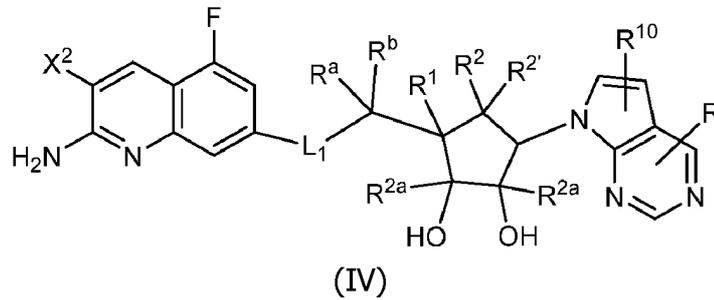
3. Composé selon la revendication 1 ayant une structure de formule (III), un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



dans lequel

20 le cycle A, Z,  $L_1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^{2'}$ , R,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  et "n" sont tels que définis ci-dessus.

4. Composé selon la revendication 1 ayant une structure de formule (IV), un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

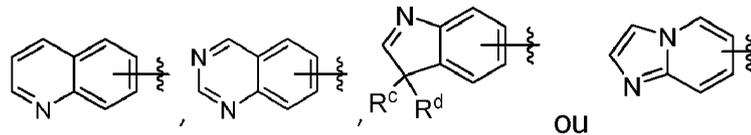


dans lequel

$X^2$  est Br ou Cl;

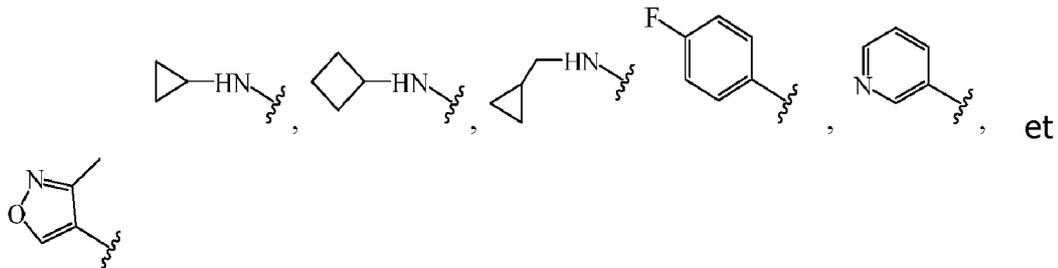
- 5  $L_1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2'$ ,  $R$ ,  $R^{2a}$  et  $R^{10}$  sont tels que définis ci-dessus.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le cycle A est choisi parmi



- 10 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel  $L_1$  est choisi parmi  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$ , S et O.

- 15 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel  $R^3$  est choisi parmi F, Cl, Br, CN,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NHCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$ , cyclopropyle,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $CF_3$ ,



8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R est choisi parmi l'hydrogène,  $-NH_2$ , Cl,  $-CH(CH_3)_2$ , méthyle,

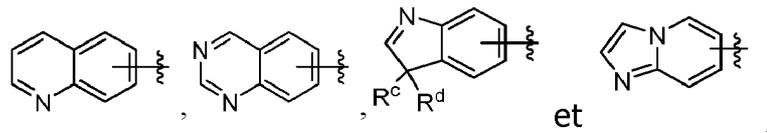
- 20 éthyle, cyclopropyle et

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel  $R^a$  et  $R^b$  sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène, méthyle, et cyclopropyle.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R<sup>2'</sup> et R<sup>2a</sup> sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène et méthyle.

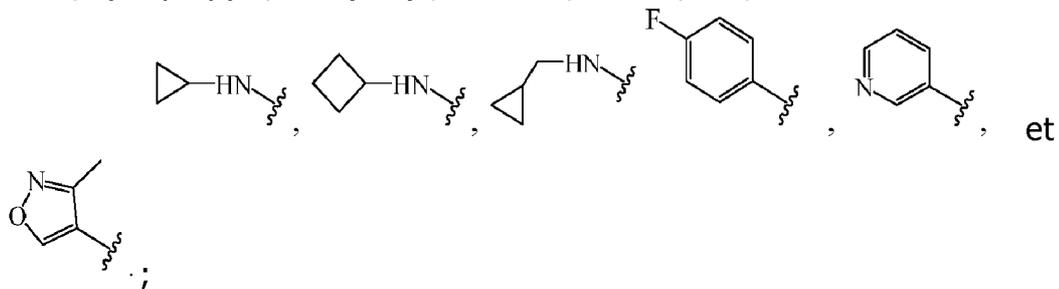
11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R<sup>10</sup> est choisi parmi l'hydrogène, -F, et méthyle.

12. Composé selon la revendication 1, dans lequel le cycle A est choisi parmi



L1 est choisi parmi -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, S et O ;  
R<sup>3</sup> est choisi parmi F, Cl, Br, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-CH<sub>3</sub>, cyclopropyle, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,

10



R est choisi parmi l'hydrogène, -NH<sub>2</sub>, Cl, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, méthyle,

15 éthyle, cyclopropyle et ;

R<sup>a</sup> et R<sup>b</sup> sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène, méthyle, et cyclopropyle ;

R<sup>2'</sup> et R<sup>2a</sup> sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène et méthyle ;

20 R<sup>10</sup> est choisi parmi l'hydrogène, -F, et méthyle.

13. Composé de formule (I), un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est choisi parmi les suivants :

25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)thio)méthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

5 (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)oxy)méthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-méthylcyclopent-3-ène-1,2-diol (composé 9) ;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

10 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)oxy)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(2-(2-amino-3-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

20 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-8-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

30 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dichloroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)oxy)méthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

35 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

5 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

10 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-méthylcyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-méthylcyclopent-3-ène-1,2-diol ;

15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-éthylcyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-éthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

25 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

30 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

35 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

5 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-méthylquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

15 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

20 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ; et

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol.

14. Composé de formule (I), un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est choisi parmi les suivants :

30 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

35

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

5 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-méthylcyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

10 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

15 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

20 (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)oxy)méthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

30 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-méthylcyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ;

35 diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

5 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-5-(4-méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-ène-1,2-diol ;

10 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol ; et

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-fluoroquinolin-7-yl)éthyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-diol.

15 15. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, un stéréoisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour une utilisation dans le traitement de maladies, troubles, syndromes ou états associés par l'inhibition de PRMT5 chez un sujet en ayant besoin, dans lequel les maladies, troubles, syndromes ou états sont un cancer.

25 17. Composé pour une utilisation selon la revendication 16, dans lequel lesdits maladies, troubles, syndromes ou états sont choisis parmi un glioblastome multiforme, un cancer de la prostate, un cancer du pancréas, un lymphome à cellules du manteau, un lymphome non hodgkinien et un lymphome diffus à grosses cellules B, une leucémie myélogène aiguë, une leucémie lymphoblastique aiguë, un myélome multiple, un cancer du  
30 poumon non à petites cellules, un cancer du poumon à petites cellules, un cancer du sein, un cancer du sein triple négatif, un cancer gastrique, un cancer colorectal, un cancer ovarien, un cancer de la vessie, un cancer hépatocellulaire, un mélanome, un sarcome, un carcinome oropharyngé à cellules squameuses, une leucémie myélogène chronique, un carcinome  
35 épidermique à cellules squameuses, un carcinome nasopharyngé, un

neuroblastome, un carcinome de l'endomètre, et un cancer du col de l'utérus.