

УДК 547.771+547.867+547.879

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, Н.В.Мельниченко, М.В.Вовк

СИНТЕЗ, ТРИАЗИНОАНЕЛЮВАННЯ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 2-АМІНО-4-ПІРАЗОЛІЛ-4Н-1,3-ОКСАЗИНІВ

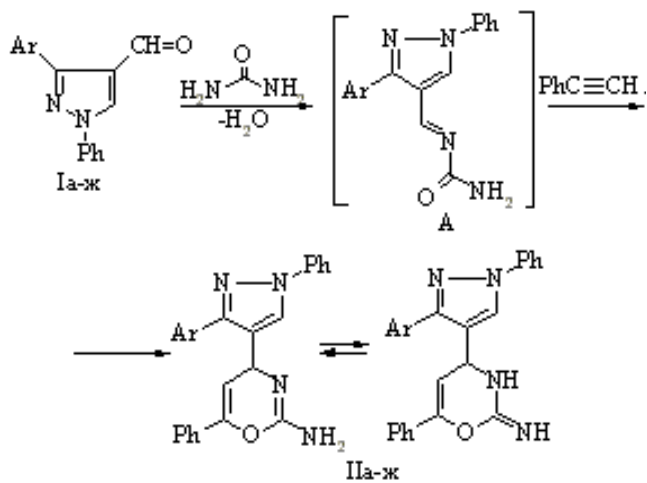
Трикомпонентною реакцією піразол-4-карбальдегідів, фенілацетилену та сечовини синтезовані нові 2-аміно-4-піразоліл-4Н-1,3-оксазини, регіоселективна конденсація яких із 1-хлороалкілізоціанатами використана для анелювання 1,3,5-триазинового циклу. Отримані 2-аміно-4-піразоліл-4Н-1,3-оксазини проявляють виражену бактерицидну активність по відношенню до штамів *S.aureus*.

ВСТУП. Моноциклічні 1,3-оксазини є базовими системами для дизайну інших типів гетероциклів, а також ключовими інтермедіатами в синтезі ациклічних карбонільних сполук [1, 2]. Методи одержання полізаміщених нефункціоналізованих 4Н-1,3-оксазинів, як правило, ґрунтуються на внутрішньомолекулярній циклізації β-ациламінокетонів [3—5] або циклоконденсації β-хлорокетонів із нітрилами [6—8]. Їх 2-функціонально заміщені представники, зокрема 2-амінопохідні, в силу складності синтезу впродовж тривалого проміжку часу залишались малодослідженими [9, 10]. Запропонований у 2005 році спосіб отримання 2-аміно-4,6-діарил-1,3-оксазинів реакцією ароматичних альдегідів з монозаміщеними ацетиленами та сечовиною [11] створив передумови для значного розширення сфери його застосування як в плані синтезу раніше невідомих 4-заміщених похідних, так і нових конденсацій за участю аміногрупи.

Нещодавно [12] в ряду 4-гетерилзаміщених 2-аміно-1,3-бензоксазинів була виявлена здатність до модулювання β-секретазної активності ензимів, що може бути використано при створенні ефективних засобів лікування захворювання Альцгеймера. Враховуючи цей факт, ми вважали за доцільне здійснити синтез низки нових 2-аміно-1,3-оксазинів із фармакофорним піразольним фрагментом [13] у положенні 4 циклу і вивчити деякі їх хімічні та біологічні властивості.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Нами показано, що 10 год нагрівання піразол 4-карбальдегідів (I а–ж) із фенілацетиленом та сечовиною у співвідношенні 1:1:1.5 у киплячому ацетонітрилі в присутності суміші оцтової та трифторооцтової кислоти (3:1) приводить до 2-аміно-4-піразоліл-4Н-1,3-оксазинів (II а–ж)

із виходами 58—86 %. Варто зазначити, що на відміну від 4-арильних аналогів [11] препаративне виділення сполук II а–ж не викликає особливих ускладнень, оскільки вони випадають із реакційної суміші у вигляді осаду. З урахуванням результатів роботи [14] найбільш вірогідною видається постадійна схема процесу, яка передбачає первинне утворення N-алкіліденсечовин (A), подальша циклоконденсація яких із фенілацетиленом приводить до цільових продуктів (II):



I, II: Ar=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-BrC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 4-MeOC₆H₄ (е), 4-(1,4-бензодіоксин-6-іл) (є), 4-(1-бензофуран-2-іл) (ж).

Індивідуальність та склад синтезованих сполук узгоджуються із результатами хроматомаксиметрії та елементного аналізу (табл. 1), а їх структура підтверджується ІЧ- та ЯМР ¹Н спектрами (табл. 2). В останніх для сполук II а–є показовими є дублети протонів Н⁴ (5.52—5.57 м.ч.) та Н⁵ (6.40—6.44 м.ч.) оксазинового циклу

Т а б л и ц я 1

4-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-6-феніл-4Н-1,3-оксазин-2-аміни (П а–ж)

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{топл}}$, °С	Формула	Знайдено Розраховано, %			[M+] ⁺
				С	Н	N	
П а	82	247–249	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O	76.75 76.51	5.24 5.14	14.07 14.28	393
б	58	238–240	C ₂₅ H ₁₉ FN ₄ O	73.39 73.16	4.53 4.67	13.44 13.65	411
в	86	254–256	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O	70.53 70.34	4.38 4.49	13.32 13.12	427
г	69	233–235	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O	63.42 63.70	4.16 4.06	11.71 11.89	472
д	67	224–226	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O	76.56 76.83	5.58 5.46	13.99 13.78	407
е	63	228–230	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₂	73.64 73.92	5.35 5.25	13.02 13.26	423
є	73	226–228	C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	71.78 71.99	5.03 4.92	12.23 12.44	451
ж	84	248–250	C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	74.73 74.99	4.57 4.66	13.19 12.95	433

Т а б л и ц я 2

ІЧ- та ЯМР ¹Н спектри сполук П а–ж

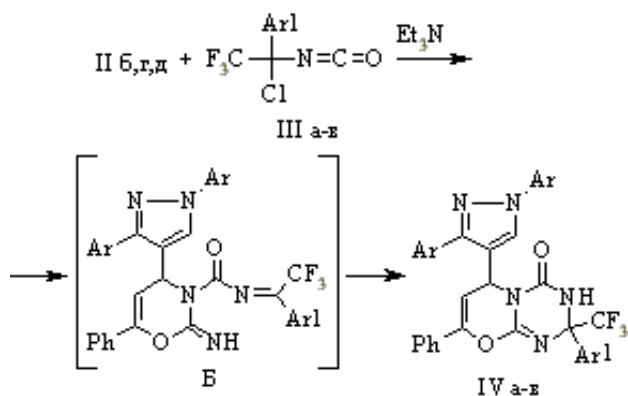
Сполука	ІЧ-спектр, $\nu_{\text{N-H}}$, см ⁻¹	Спектри ЯМР ¹ Н, δ , м.ч., J, Гц
П а	3320	5.56 д (1Н, J=2.8, Н ⁴ _{оксазин}), 6.44 д (1Н, J=2.8, Н ⁵ _{оксазин}), 7.34–8.02 м (15Н _{аром}), 8.94 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.15 м.с (1Н, NH), 10.79 ш.с (1Н, NH)
б	3325	5.54 д (1Н, J=3.2, Н ⁴ _{оксазин}), 6.42 д (1Н, J=3.2, Н ⁵ _{оксазин}), 7.33–7.78 м (12Н _{аром}), 7.92 д (2Н _{аром} , J=8.0), 8.92 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.17 ш.с (1Н, NH), 10.88 ш.с (1Н, NH)
в	3325	5.57 д (1Н, J=2.8, Н ⁴ _{оксазин}), 6.42 д (1Н, J=2.8, Н ⁵ _{оксазин}), 7.36–7.79 м (12Н _{аром}), 7.92 д (2Н _{аром} , J=7.6), 8.94 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.14 ш.с (1Н, NH), 10.85 ш.с (1Н, NH)
г	3325	5.56 д (1Н, J=3.2, Н ⁴ _{оксазин}), 6.43 д (1Н, J=3.2, Н ⁵ _{оксазин}), 7.31–7.76 м (12Н _{аром}), 7.91 д (2Н _{аром} , J=8.2), 8.93 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.16 ш.с (1Н, NH), 10.82 ш.с (1Н, NH)
д	3320	2.38 с (3Н, CH ₃), 5.54 д (1Н, J=2.8, Н ⁴ _{оксазин}), 6.41 д (1Н, J=2.8, Н ⁵ _{оксазин}), 7.28–7.76 м (12Н _{аром}), 7.91 д (2Н _{аром} , J=7.6), 8.89 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.11 ш.с (1Н, NH), 10.80 ш.с (1Н, NH)
е	3320	3.82 с (3Н, CH ₃ O), 5.52 д (1Н, Н ⁴ _{оксазин} , J=2.8), 6.42 д (1Н, Н ⁵ _{оксазин} , J=2.8), 7.02 д (2Н _{аром} , J=8.0), 7.35 т (1Н _{аром} , J=7.8), 7.44–7.55 м (5Н _{аром}), 7.62 д (2Н _{аром} , J=8.4), 7.74 д (2Н _{аром} , J=7.4), 7.90 д (2Н _{аром} , J=8.0), 8.89 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.21 ш.с (1Н, NH), 10.58 ш.с (1Н, NH)
є	3325	4.28 с (4Н, O(CH ₂) ₂ O), 5.52 д (1Н, Н ⁴ _{оксазин} , J=2.8), 6.41 д (1Н, Н ⁵ _{оксазин} , J=2.8), 6.92 д (2Н _{аром} , J=8.0), 7.14–7.52 м (7Н _{аром}), 7.74 д (2Н _{аром} , J=7.8), 7.94 д (2Н _{аром} , J=7.6), 8.87 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.18 ш.с (1Н, NH), 10.60 ш.с (1Н, NH)
ж	3330	5.92 д (1Н, Н ⁴ _{оксазин} , J=2.8), 6.40 д (1Н, J=2.8, Н ⁵ _{оксазин}), 7.29–7.72 м (12Н _{аром}), 7.94 д (2Н _{аром} , J=7.6), 8.95 с (1Н, Н ⁵ _{піразол}), 9.51 м.с (1Н, NH), 10.83 м.с (1Н, NH)

із КССВ 2.8—3.2 Гц та синглети Н⁵ піразольного ядра при 8.87—8.95 м.ч. Для сполуки П ж має місце слабкопольне зміщення дублетного сигналу Н⁴ в область 5.92 м.ч., що, очевидно, обумовлено дезекрануючим ефектом бензофуранільного замісника в положенні 3 піразолу. Окрім цього, слід зауважити, що наявність в положенні 4 оксазинового циклу просторово утруднених піразольних фрагментів вносить специфіку і в характер поглинання протонів аміногрупи: вона прописується не одним сигналом інтенсивністю 2Н при 9.39 м.ч. [11], а двома широкими однопротонними синглетами в діапазонах 9.11—9.51 та 10.58—10.85 м.ч., що, найвірогідніше, обумовлено наявністю в розчині ДМСО аміно-імінної таутомерії.

2-Аміно-1,3-оксазини (П а–ж) належать до бінклеофільних систем, наявність в яких уреїдного фрагмента може бути вдало викорис-

тана для подальшого анелювання 1,3,5-триазинового циклу. Раніше ми розробили зручний метод синтезу ряду конденсованих 1,3,5-триазинів, який базувався на реакціях 2-аміноазинів із 1-хлороалкілізоціанатами [15, 16]. Можливості 2-аміно-1,3-оксазинів у подібного роду перетвореннях були досліджені на прикладах взаємодії сполук (II б, г, д) із 1-арил-1-хлоро-2,2,2-трифтороетилізоціанатами (III а–в) [17]. Внаслідок амбідентного характеру сполук II та III можна було очікувати утворення як 2-трифторометил-2-арил-[1,3]-оксазино[3,2-а][1,3,5]-триазин-4-онів (IV а–в), так і ізомерних до них 4-трифторометил-2-арил [1,3]оксазино[3,2-а][1,3,5]триазин-2-онів.

Експериментально встановлено, що в середовищі бензолу в присутності триетиламіну як акцептора хлороводню, реакція протікає регіоселективно і приводить до похідних нової гетероциклическої системи — [1,3]оксазино[3,2-а][1,3,5]-триазин-4-ону (IV а–в). Такий перебіг процесу достеменно вкладається в схему первинного карбамілювання більш нуклеофільного ендочиклічного атома азоту оксазинів (III) з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією інтермедіата (Б):



III: Ar¹=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в); IV: Ar=4-FC₆H₄, Ar¹=4-MeOC₆H₄ (а); Ar=4-BrC₆H₄, Ar¹=Ph (б); Ar=4-MeC₆H₄, Ar¹=4-FC₆H₄ (в).

Будова сполук IV а–в доведена комплексним спектральним дослідженням, яке включало використання ІЧ-, ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁹F) та хроматомас-спектрів. Найдоказовішими серед них виявились спектри ЯМР ¹⁹F, в яких групи CF₃ фіксуються в інтервалі –82 — –83 м.ч., що строго вказує на їх розміщення в структурному фрагменті =N–C(CF₃)–NH [15]. В разі альтернативної 4-трифторометил-4-арил-2-оксоструктури сигнал

Т а б л и ц я 3

Протимікробна активність сполук II а–ж

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
II а	62.5	>500	500	500
б	62.5	>500	500	500
в	62.5	>500	500	>500
г	62.5	>500	>500	>500
д	125	>500	>500	1.95
е	125	>500	>500	>500
є	125	>500	250	250
ж	125	>500	500	500
Етоній	7.8	31.2	125	250

вказаної групи слід було б очікувати при –73 — –75 м.ч. [18].

Окрім розглянутого хімічного перетворення, 2-аміно-4-піразоліл-1,3-оксазини були протестовані на виявлення бактерицидної дії по відношенню до двох типів мікроорганізмів: грампозитивних *S. aureus* та грам-негативних *E. coli*. Визначені показники мінімальних інгібуючих бактериостатичних (МБсК) та бактерицидних (МБцК) концентрацій сполук II а–ж наведені в табл. 3 і показують, що вони характеризуються вираженою протимікробною активністю по відношенню до штамів *S. aureus* і практично не активні стосовно штамів *E. coli*.

ІЧ-спектри сполук у КВг записані на приладі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C сполук II а–ж в ДМСО-*d*₆, а сполук IV а–в в CDCl₃, виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт — ТМС. Спектри ЯМР ¹⁹F сполук IV а–в в CDCl₃ отримані на спектрометрі Varian-Gemini (188.14 МГц, внутрішній стандарт — CCl₃F). Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

Протимікробну дію сполук II а–ж (табл. 3) визначали мікротитриметодом, який передбачає підготовку двократних серійних розведень з використанням мікротитратора Такачі, в одноразових полістирольних планшетах.

За мінімальну бактериостатичну концентра-

цію (МБСК) приймали те найменше розведення досліджуваної речовини, при якому відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. Висіванням вмісту луночок планшети, в яких не спостерігалось росту, на м'ясопептонний агар у чашках Петрі визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК).

4-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-6-феніл-4Н-1,3-оксазин-2-аміни (II а-ж) (табл. 1, 2). До суміші 2 ммоль альдегіду I а-ж, 0.20 г (2 ммоль) фенілацетилену, 0.12 г (2 ммоль) сечовини в 10 мл ацетонітрилу додавали 3 мл оцтової та 1 мл трифторооцтової кислот і кип'ятили впродовж 10 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували і кристалізували із 80 %-го етанолу.

6-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-2-арил-8-феніл-2-трифторометил-2,3-дигідро-4Н,6Н-[1,3]оксазино[3,2-а][1,3,5]триазин-4-они (IV а-в). До розчину 1 ммоль ізоціанату III а-в у 10 мл бензолу додавали 1 ммоль 2-аміно-1,3-оксазину II б,г,д, а потім при перемішуванні 0.14 мл (1 ммоль) триетиламіну в 5 мл бензолу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 год, кип'ятили 2 год, потім фільтрували гарячою. Фільтрат упарювали, залишок очищали кристалізацією.

6-[3-(4-Фторофеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл]-2-(4-метоксифеніл)-8-феніл-2-трифторометил-2,3-дигідро-4Н,6Н-[1,3]оксазино[3,2-а][1,3,5]триазин-4-он (IV а). Вихід 75 %, т.пл. >250 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.51 с (3H, CH₃O), 5.58 д (1H, H⁶, J=4.8 Гц), 6.25 д (1H, H⁷, J=4.8 Гц), 6.77 д (2H_{аром}, J=7.8 Гц), 7.21 т (2H_{аром}, J=7.6 Гц), 7.23-7.69 м (15H, 14H_{аром}+NH), 8.22 с (1H, H⁵_{піразол}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -114.34 с (1F), -83.44 с (3F). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 44.89 (C⁶), 55.02 (CH₃O), 74.54 кв (C², $^2J_{\text{C-F}}=31.4$ Гц), 98.78 (C⁷), 113.81, 115.58, 118.62, 121.31, 124.88, 125.75, 128.49, 128.75, 129.25, 129.80, 130.14, 130.21, 130.62, 139.21, 146.46, 160.57 (C_{Аг}+C_{піразол}), 126.56 кв (CF₃, J=256.2 Гц), 147.07 (C⁸), 149.99 (C^{9а}), 151.75 (C⁴), 162.85 (C_{Аг}-F, J=128.4 Гц).

Знайдено, %: С 65.97; Н 4.08; N 11.18. C₃₆H₂₅FN₅O₃. Розраховано, %: С 65.73; Н 3.94; N 10.95.

6-[3-(4-Бромофеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл]-2,8-дифеніл-2-трифторометил-2,3-дигідро-4Н,6Н-[1,3]оксазино[3,2-а][1,3,5]триазин-4-

он (IV б). Вихід 69 %, т.пл. >250 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.58 д (1H, H⁶, J=5.0 Гц), 6.21 д (1H, H⁷, J=5.0 Гц), 7.19-7.69 м (20H, 19H_{аром}+NH), 8.16 с (1H, H⁵_{піразол}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -83.23. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 44.73 (C⁶), 74.72 кв (C², $^2J_{\text{C-F}}=30.0$ Гц), 98.69 (C⁷), 118.93, 119.40, 121.12, 121.98, 122.66, 124.24, 124.89, 126.72, 128.51, 128.56, 129.15, 129.75, 129.83, 130.57, 131.65, 137.77, 139.04, 139.20, 146.38 (C_{Аг}+C_{піразол}), 126.43 кв (CF₃, J=258.6 Гц), 147.02 (C⁸), 149.89 (C^{9а}), 151.54 (C⁴).

Знайдено, %: С 60.64; Н 3.52; N 10.62. C₃₄H₂₃F₃BrN₅O₂. Розраховано, %: С 60.91; Н 3.46; N 10.45.

6-[3-(4-Метилфеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл]-8-феніл-2-трифторометил-2-(4-фторофеніл)-2,3-дигідро-4Н,6Н-[1,3]оксазино[3,2-а][1,3,5]триазин-4-он (IV в). Вихід 78 %, т.пл. >250 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1735 (C=O), 3250 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.31 с (3H, CH₃), 5.50 д (1H, H⁶, J=4.6 Гц), 6.24 д (1H, H⁷, J=4.6 Гц), 6.89-7.63 м (19H, 18H_{аром}+NH), 8.01 с (1H, H⁵_{піразол}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -82.01. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.30 (CH₃), 44.99 (C⁶), 74.58 кв (C², $^2J_{\text{C-F}}=30.8$ Гц), 39.00 (C⁷), 115.52, 118.60, 121.13, 124.91, 125.53, 126.62, 128.12, 128.36, 128.84, 129.30, 129.44, 129.72, 130.68, 133.82, 133.84, 138.28, 139.25, 146.32 (C_А+C_{піразол}), 125.84 кв (CF₃, J=252.6 Гц), 147.29 (C⁸), 150.97 (C^{9а}), 151.51 (C⁴), 163.38 д (C_{Аг}-F, $^1J=126.8$ Гц).

Знайдено, %: С 67.23; Н 3.92; N 11.07. C₃₅H₂₅F₄N₅O₂. Розраховано, %: С 67.41; Н 4.04; N 11.23.

РЕЗЮМЕ. Трехкомпонентной реакцией пиразол-4-карбальдегидов фенилацетилену и мочевины синтезированы новые 2-амино-4-пиразолил-4Н-1,3-оксазины, региоселективная конденсация которых с 1-хлоралкилизотиоцианатами использована для анелирования 1,3,5-триазинового цикла. Полученные 2-амино-4-пиразолил-4Н-1,3-оксазины проявляют выраженную бактерицидную активность по отношению к штаммам *S.aureus*.

SUMMARY. The novel 2-amino-4-pyrazolyl-4H-1,3-oxazines were synthesized by three-component reaction of pyrazol-4-carbaldehydes, phenylacetylene and urea. Their regioselective condensation with 1-chloroalkylisocyanates was used to annulation of 1,3,5-triazine cycle. 2-Amino-4-pyrazolyl-4H-1,3-oxazines obtained exhibit strong bactericidal activity against strains of *S.aureus*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schmidt R.R. // Synthesis. -1972. -№ 7. -P. 333—350.
2. Hanaishi T., Okazaki T., Hata T. et al. // J. Antibiot. -1971. -**24**. -P. 797—811.
3. Gabriel S., Ohle H. // Chem. Ber. -1917. -**50**. -P. 819—825.
4. Wohl A. // Chem. Ber. -1901. -**34**. -P. 914—1924.
5. Karrer P., Miyamichi E. // Helv. Chem. Acta. -1926. -**9**. -P. 336—339.
6. Lora-Tamayo M., Madronero R., Munoz G.G., Leipprand H. // Chem. Ber. -1964. -**97**. -P. 2234—2243.
7. Lora-Tamayo M., Madronero R., Leipprand H. // Ibid. -1964. -**97**. -P. 2244—2250.
8. Schmidt R.R. // Ibid. -1965. -**98**. -P. 334—344.
9. Игнатова Л.А., Овечкин П.Л., Бранзбург М.З. и др. // Хим. гетероцикл. соединений. -1972. -№ 8. -С. 1037—1040.
10. Игнатова Л.А., Гехман А.Е., Спентор М.А. и др. // Там же. -1974. -№ 6. -С. 764—767.
11. Huang S., Pan Y., Zhu Y., Wu A. // Org. Lett. -2005. -**7**, № 17. -P. 3797—3799.
12. Пат. WO 2012019056 (A1) // <http://espacenet.com>.
13. Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О. 4-Функциональнозаміщені піразоли. -Чернівці: Прут, 2008.
14. Гамбарян Н.Р., Зейфман Ю.В. // Изв. АН СССР. Сер. Химия. -1969. -№ 9. -С. 2059—2061.
15. Вовк М.В., Бальон Я.Г., Крайнікова І.Г., Самарай Л.І. // Укр. хим. журн. -1995. -**67**, № 7. -С. 63—68.
16. Бийцева А.В., Гордиенко О.В., Корнилов М.Ю. и др. // Журн. орган. химии. -2007. -**43**, № 2. -С. 271—277.
17. Фетюхин В.И., Корецкий А.С., Горбатенко В.И., Самарай Л.И. // Там же. -1977. -**13**, № 2. -С. 271—274.
18. Вовк М.В., Давидюк Ю.Н., Чернега А.И. и др. // Журн. орган. химии. -1992. -**28**, № 10. -С. 2042—2053.

Буковинський державний
медичний університет, Чернівці
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 25.01.2013