

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum

18. September 2014 (18.09.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/139756 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/052962

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Februar 2014 (14.02.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2013 204 070.9 11. März 2013 (11.03.2013) DE

(71) Anmelder: BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastraße 48,
20253 Hamburg (DE).

(72) Erfinder: KOLBE, Ludger; Wüstenhöfener Straße 13,
21255 Dohren (DE). SCHERNER, Cathrin; Grüner Weg
4, 22851 Norderstedt (DE). DINGLER, Christian;
Hagenbeckallee 2c, 22527 Hamburg (DE).
BERGIESSER, Helga; Langenhege 43 a, 21465 Reinbek
(DE). MANN, Tobias; Braamwisch 35, 22175 Hamburg
(DE). GERWAT, Wolfram; Langenstücken 12, 22393
Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,

BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: USE OF COSMETICALLY OR DERMATOLOGICALLY SAFE SUBSTITUTED MICHAEL ACCEPTORS FOR THE
PREVENTION, REDUCTION OR PROPHYLAXIS OF THE TYROSINASE ACTIVITY OF THE HUMAN SKIN AND/OR THE LIGHTENING
OF THE HUMAN SKIN

(54) Bezeichnung : VERWENDUNG KOSMETISCH ODER DERMATOLOGISCH UNBEDENKLICHER SUBSTITUIERTER MICHAEL-
AKZEPTOREN ZUR VERHINDERUNG, VERMINDERUNG ODER PROPHYLAXE DER TYROSINASEAKTIVITÄT DER MENSCHLICHEN
HAUT UND/ODER DEREN AUFHELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to the use of one or more cosmetically or dermatologically safe Michael acceptors for the
prevention, reduction or prophylaxis of the tyrosinase activity of the human skin and/or the lightening of the human skin.

(57) Zusammenfassung: Verwendung eines oder mehrerer kosmetisch oder dermatologisch unbedenklicher Michael-Akzeptoren zur
Verhinderung, Verminderung oder Prophylaxe der Tyrosinaseaktivität der menschlichen Haut und/oder der Aufhellung der letzteren.



WO 2014/139756 A2

5

Beschreibung

Verwendung kosmetisch oder dermatologisch unbedenklicher substituierter Michael-Akzeptoren zur Verhinderung, Verminderung oder Prophylaxe der Tyrosinaseaktivität der menschlichen Haut und/oder deren Aufhellung

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verwendung kosmetisch oder dermatologisch unbedenklicher substituierter Michael-Akzeptoren zur Verhinderung, Verminderung oder Prophylaxe der Tyrosinaseaktivität der menschlichen Haut und/oder der Aufhellung der letzteren.

15

Für die Pigmentierung der Haut verantwortlich sind die Melanozyten, welche in der untersten Schicht der Epidermis, dem Stratum basale, neben den Basalzellen als - je nach Hauttyp entweder vereinzelt oder aber mehr oder weniger gehäuft auftretende - pigmentbildende Zellen vorzufinden sind.

20

Melanozyten enthalten als charakteristische Zellorganellen Melanosomen, in denen das Melanin gebildet wird. Unter anderem bei Anregung durch UV-Strahlung wird verstärkt Melanin gebildet. Dieses wird über die lebenden Schichten der Epidermis (Keratinocyten) letztlich in die Hornschicht (Corneozyten) transportiert und ruft eine mehr oder weniger ausgeprägte bräunliche bis braun-schwarze Hautfarbe hervor.

25

Melanin wird als Endstufe eines oxidativen Prozesses gebildet, in welchem Tyrosin unter Mitwirkung der Enzyms Tyrosinase über mehrere Zwischenstufen zu den braun bis braun-schwarzen Eumelaninen (DHICA- und DHI-Melanin) bzw. unter Beteiligung von schwefelhaltigen Verbindungen zum rötlichen Phäomelanin umgewandelt wird. DHICA- und DHI-Melanin entstehen über die gemeinsamen Zwischenstufen Dopachinon und Dopachrom. Letzteres wird, teilweise unter Beteiligung weiterer Enzyme, entweder in Indol-5,6-Chinon-Carbonsäure oder in Indol-5,6-Chinon umgesetzt, woraus die beiden genannten Eumelanine entstehen.

35

Die Entstehung von Phäomelanin läuft unter anderem über die Zwischenprodukte Dopachinon und Cysteinyldopa. Gesteuert wird die Expression der Melanin-

synthetisierenden Enzyme durch einen spezifischen Transkriptionsfaktor (microphthalmia-associated transcription factor, MITF). Neben den beschriebenen enzymatischen Prozessen der Melanin-Synthese sind in den Melanosomen noch weitere Proteine für die Melanogenese von Bedeutung. Eine wichtige Rolle scheint hier dem sogenannten p-Protein zuzukommen, wobei die exakte Funktion noch unklar ist.

Neben dem zuvor beschriebenen Prozess der Melanin-Synthese in den Melanozyten, ist bei der Pigmentierung der Haut auch der Transfer der Melanosomen, deren Verbleib in der Epidermis sowie deren Abbau und der Abbau des Melanins von entscheidender Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass für den Transport der Melanosomen aus den Melanozyten in die Keratinozyten der PAR-2-Rezeptor bedeutsam ist (M. Seiberg et al., 2000, J. Cell. Sci., 113:3093-101).

Ferner haben Größe und Form der Melanosomen Einfluss auf ihre lichtstreuenden Eigenschaften und somit das farbliche Erscheinungsbild der Haut. So findet man bei Schwarzafrikanern verstärkt große spheroidale, einzeln vorliegende Melanosomen, während man bei Kaukasiern eher kleinere, in Gruppen vorkommende Melanosomen vorfindet.

Probleme mit Hyperpigmentierung der Haut haben vielfältige Ursachen bzw. sind Begleiterscheinungen vieler biologischer Vorgänge, z.B. UV-Strahlung (z.B. Sommersprossen, *Ephelides*), genetische Disposition, Fehlpigmentierung der Haut bei der Wundheilung bzw. -vernarbung (postinflammatorische Hyperpigmentierung) oder der Hautalterung (z.B. *Lentiginos seniles*).

Nach entzündlichen Reaktionen reagiert das Pigmentierungssystem der Haut mit teilweise entgegengesetzten Reaktionen. Es kann sowohl zu postinflammatorischen Hyper- wie auch Hypopigmentierungen kommen. Postinflammatorische Hypomelanosen treten u. a. häufig in Verbindung mit Atopie, Lupus erythematosus und Psoriasis auf. Die unterschiedlichen Reaktionsformen des Pigmentierungssystems der menschlichen Haut in Folge entzündlicher Erscheinungen sind nur sehr unvollständig verstanden.

Probleme mit postinflammatorischer Hyperpigmentierung treten häufig bei dunkleren Hauttypen auf. Insbesondere bei männlichen Farbigen ist das Problem der *Pseudofollikulitis barbae* bekannt, das mit kosmetisch unerwünschter Fehlpigmentierung einhergeht bzw. diese nach sich zieht. Auch Formen von Melasma, welche insbesondere bei Frauen asiatischer Zugehörigkeit im Gesicht und im Dekolleté – Bereich auftreten, sowie verschiedene Formen der unregelmäßigen Pigmentierung der Haut werden zu den postinflammatorischen

Hyperpigmentierungen gezählt. Ferner werden auch dunkle Augenringe als eine Form postinflammatorischen Hyperpigmentierungen angesehen, wobei die zugrunde liegende Entzündung meist subklinisch abläuft.

- 5 In vielen Fällen werden derartige postinflammatorische Fehlpigmentierung durch Einwirkung von Sonnenlicht (UV-Licht) noch verstärkt, ohne dass es zu einer UV-induzierten Entzündung (Sonnenbrand) kommt.

- 10 Es sind Wirkstoffe und Zubereitungen bekannt, welche der Hautpigmentierung entgegenwirken. Im praktischen Gebrauch sind im wesentlichen Präparate auf der Grundlage von Hydrochinon, welche aber einesteils erst nach mehrwöchiger Anwendung ihre Wirkung zeigen, deren übertrieben lange Anwendung andererseits aus toxikologischen Gründen bedenklich ist. Von Albert Kligman et al. wurde eine sogenannte „Triformula“ entwickelt, die eine Kombination aus 0.1% Tretinoin, 5.0% Hydrochinon, 0.1% Dexamethason darstellt (A. 15 Kligman, 1975, Arch. Dermatol., 111:40-48). Allerdings ist auch diese Formulierung wegen möglicher irreversibler Veränderungen im Pigmentierungssystem der Haut sehr umstritten.

- 20 Ferner finden hautschälende Methoden (chemische und mechanische „Peelings“) Anwendung, die jedoch häufig entzündliche Reaktionen nach sich ziehen und aufgrund danach eintretender postinflammatorischer Hyperpigmentierungen sogar zu stärkerer statt verminderter Pigmentierung führen können. All diese gängigen Verfahren, die auch zur Behandlung von postinflammatorischen Hyperpigmentierungen angewendet werden, zeichnen sich durch entscheidende Nebenwirkungen aus.

- 25 Weiterhin sind diverse andere Substanzen bekannt, für die eine hautaufhellende Wirksamkeit beschrieben wird. U.a. zu nennen sind hier Hexadecen-1,16-dicarbonsäure, Kojic-Säure und Derivate, Arbutin, Ascorbinsäure und Derivate, Flavonoide, Ellagsäure und Derivate, Tranexamsäure und verschiedene Resorcinol-Derivate, wie z.B. 4-n-Butylresorcin, 4-n-Hexylresorcin und 4-(1-phenylethyl)benzen-1,3-diol.

- 30 J.M. Ready beschreibt in einer Publikation (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter 17 (2007) 6871-6875) die Wirkung von u.a. substituierten Thiazol-Derivaten zur Inhibition der Mushroom tyrosinase.

- 35 In der Patentanmeldung der Firma Shiseido (WO 2009099195) werden substituierte Thiazolamine bzw. Hydrothiazolamine zur Hautaufhellung beschrieben.

Die im oben genannten Stand der Technik beschriebenen Substanzen weisen sich durch eine moderate Wirksamkeit und/oder eine schlechte galenische Stabilität aus.

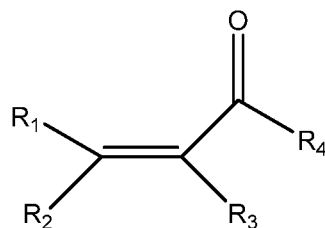
Augenringe können ebenfalls als Folgen einer Pigmentierungsstörung entstehen, wobei sie ferner auch als Reaktion auf allgemeinen Stress, wie z.B. wenig Schlaf oder schlicht durch Überanstrengung der Augen erscheinen. Bei jüngeren Menschen verschwinden die Symptome nach ausreichender Nachtruhe wieder, über längere Zeiträume jedoch kann der Zustand chronisch und für die betroffenen Personen sehr störend werden. Auch gegen solche Hauterscheinungen mangelt es an genügend erfolgversprechenden Wirkstoffen und Behandlungsmöglichkeiten.

Ziel der nachfolgenden Erfindung war es also, dem nachteiligen Stand der Technik Abhilfe zu schaffen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Verwendung kosmetisch oder dermatologisch unbedenklicher substituierter Michael-Akzeptoren zur Verhinderung, Verminderung oder Prophylaxe der Tyrosinaseaktivität der menschlichen Haut und/oder der Aufhellung der letzteren.

Vorteilhaft enthalten kosmetische oder dermatologische Zubereitungen gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung einen oder mehrere substituierte Michael-Akzeptoren, wobei die Gesamtmenge der substituierten Michael-Akzeptoren z. B. 0,000001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 15 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 5,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung folgt das Substitutionsmuster der erfindungsgemäß verwendeten Michael-Akzeptoren dem Schema der allgemeinen Formel



30

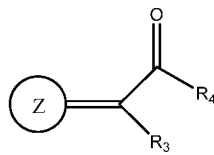
bei welcher

R_1 = H, -OH, -Me und -Cl substituiert an Z, -Me, -OH und -OEt bedeuten kann,

R₂ = -Phenyl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), - Alkyl, -Alkenyl, - Cycloalkyl, -zyklischer, aromatischer oder heteroaromatischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) verbunden mit **R₃**, - heteroaromatischer Rest, -zyklischer Rest verbunden mit **R₄** bedeuten kann,

5

R₁ und R₂ = ein zyklischer Rest Z :



bedeuten kann,

R₃ = -H, -Alkyl (linear oder verzweigt), -zyklischer, aromatischer oder heteroaromatischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) Rest verbunden mit **R₂**, -OH und -O-Glycosyl bedeuten kann,

10

R₄ = -H, -Alkyl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), - Cycloalkyl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), -Aryl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), -OH, -O⁻, -OR₅, -zyklischer Rest verbunden mit **R₂**, -NHR₅, -N(R₅)₂, bedeuten kann und

15

R₅ = -Alkyl (substituiert und unsubstituiert), -Alkenyl (substituiert und unsubstituiert), - Alkylaryl (substituiert und unsubstituiert), -Aryl (substituiert und unsubstituiert), substituiertes glycosyl, -NH-Aryl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), -zyklischer Heteroalkylrest, - zyklischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) verbunden mit **R₂**, - zyklischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) verbunden mit **R₃** bedeuten kann.

20

Die genannten Michael-Akzeptoren können sowohl als freie Base wie auch als Salz vorliegen: z.B. als Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Carbonat, Ascorbat, Acetat oder Phosphat. Im Besonderen als Halogensalze, wie z.B. Chlorid und Bromid.

25

Erfindungsgemäß ist ferner die Verwendung der vorgenannten Michael-Akzeptoren zur Behandlung und/oder Prophylaxe unerwünschter Hautpigmentierung.

30

Die Verbindungen

Zinnamaldehyd (CAS-Nr.: 104-55-2),

Allyl cinnamat (CAS-Nr.: 866-31-5),

Vinyl cinnamat (CAS-Nr.: 3098-92-8),

35

- Ethyl cinnamat (CAS-Nr.: 103-36-6),
(E)-1,3-bis(4-(tert-butyl)phenyl)prop-2-en-1-on (CAS-Nr.: 796988-73-3),
(E)-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (CAS-Nr.: 102692-33-1),
Benzyl cinnamat (CAS-Nr.: 103-41-3),
- 5 2-(4-Methyl-1-cyclohexyliden)essigsäure (CAS-Nr.: 77842-31-0),
Kaliumsorbat (CAS-Nr.: 24634-61-5),
Isoamyl p-Methoxycinnamat (CAS-Nr.: 71617-10-2),
trans-Ferulasäure (CAS-Nr.: 1135-24-6),
(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylsäure (CAS-Nr.: 331-39-5),
- 10 (Z)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (CAS-Nr.: 70356-09-1),
(E)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)but-3-en-2-on (CAS-Nr.: 1080-12-2),
Benzyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 118-58-1),
Benzyl benzoat (CAS-Nr.: 120-51-4),
- 15 3,3,5-trimethylcyclohexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr. 118-56-9),
Natrium Benzoat (CAS-Nr.: 532-32-1),
Hexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 6259-76-3),
Methyl 2,5-Dihydroxybenzoat (CAS-Nr.: 2150-46-1),
2-Ethylhexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 118-60-5),
- 20 2-ethylhexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr. 118-60-5),
3,3,5-trimethylcyclohexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 118-56-9),
Cyclohexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 25485-88-5),
2-Hydroxy-4-methoxy Benzoessäure (CAS-Nr.: 2237-36-7),
(E)-3-(thiophen-2-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 1124-65-8),
- 25 (E)-3-(pyridin-4-yl) acrylsäure (CAS-Nr.: 5337-79-1),
(E)-3-(pyridin-3-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 19337-97-4),
(E)-3-(1H-indol-3-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 29953-71-7),
(E)-3-(furan-2-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 539-47-9),
5-Propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-on (CAS-Nr.: 2954-52-1),
- 30 (E)-N-(2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid (CAS.Nr.: 68573-24-0),
5-(1,2-Dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-on (CAS-Nr.: 50-81-7),
(E)-2-ethylhexyl 3-(4-methoxyphenyl)acrylat (CAS-Nr.: 5466-77-3),
- 35 sind die bevorzugten.

Methodenbeschreibung der Wirksamkeitsuntersuchungen:

Die Wirksamkeit der Michael-Akzeptoren wurde mit einem Enzymtest belegt, in der Umsatz von L-DOPA zu L-Dopachinon durch eine humane Tyrosinase gemessen wurde. Bei dieser

5 literaturbekannten Methode (Winder, A.J. and Harris, H., New assays for the tyrosine hydroxylase and dopa oxidase activities of tyrosinase. Eur. J. Biochem. (1991), 198, 317-26) wird das Reaktionsprodukt L-Dopaquinone mit MBTH (3-methyl-2-benzothiazoline

10 hydrazone) zu einer pinkfarbenen Substanz umgesetzt, deren Zunahme über die Zeit durch Absorption bei 490 nm gemessen wird. In Tabelle 1 sind Wirksamkeitsdaten für einige der beanspruchten Substanzen beispielhaft dargestellt. Daraus lässt sich schließen, dass die erfindungsgemäßen Substanzen äußerst effektive pigmentierungs-inhibierende Substanzen sind.

Tabelle: Inhibition der Tyrosinaseaktivität durch Michael Akzeptoren	
Substanz	EC 50-Wert (µM)
Zinnamaldehyd	211
Allyl cinnamat	2340
Vinyl cinnamat	2610
Ethyl cinnamat	2590
Benzyl cinnamat	260
2-(4-Methyl-1-cyclohexyliden)essigsäure	6537
Kaliumsorbat	1526
Isoamyl p-Methoxycinnamat	358
trans-Ferulasäure	2215
(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylsäure	1366
(Z)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on	1554
(E)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)but-3-en-2-on	96900
Benzyl 2-hydroxybenzoat	378
Benzyl benzoat	998
Natrium Benzoat	1444
Hexyl 2-hydroxybenzoat	4230
Methyl 2,5-Dihydroxybenzoat	2449
Cyclohexyl 2-hydroxybenzoat	547
2-Hydroxy-4-methoxy Benzoessäure	2656
(E)-3-(thiophen-2-yl)acrylsäure	32
(E)-3-(pyridin-4-yl) acrylsäure	697
(E)-3-(pyridin-3-yl)acrylsäure	634
(E)-3-(1H-indol-3-yl)acrylsäure	833
(E)-3-(furan-2-yl)acrylsäure	166
5-Propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-on	494
(E)-N-(2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid	515
5-(1,2-Dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-on	522

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser

(O/W), eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch erfindungsgemäß vorteilhaft, die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen und/oder deren Derivate in verkapselter Form darzureichen, z.B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z.B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine oder liposomal verkapselt.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen und/oder deren Derivate in wässrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut und der Haare einzufügen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösemittel oder Siliconderivate.

Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z.B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkylbenzoate;
- Siliconöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der

Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyl-
5 oleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z.B. Jojobaöl.

- 10 Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Feuchthaltemittel wie z.B. Propylenglycol, Panthenol oder Hyaluronsäure sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft ein Polyacrylat wie beispielsweise Carbopole Typ 980, jeweils einzeln
15 oder in Kombination.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

- 20 Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

- Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Propyleglycol, und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein
25 Polyacrylat ist.

- 30 Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

- 35 Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0

Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die das Haar bzw. die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel fürs Haar oder die Haut dienen.

5

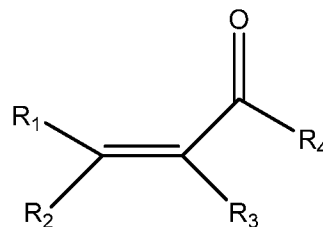
Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

10

	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3
O/W-Emulsion			
2-(4-Methyl-1-cyclohexyliden)essigsäure	0,10	—	—
(E)-N-(2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid	—	0,10	—
(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylsäure	—	—	0,10
Behenylalkohol	1,20	1,20	1,20
Cetylalkohol	2,00	2,00	2,00
Caprylsäure/Caprinsäuretriglyceride	2,50	2,50	2,50
Dicaprylylcarbonat	2,50	2,50	2,50
C12-15 Alkylbenzoate	2,50	2,50	2,50
Cyclomethicon	2,10	2,15	2,15
Dimethicon	0,35	0,35	0,35
Glycerylstearatcitrat	2,00	2,00	2,00
Glycerin	8,70	8,70	8,70
Butyleneglycol	3,00	3,00	3,00
Wasser + NaOH	0,03	0,03	0,03
Methylparaben	0,20	0,20	0,20
Propylparaben	0,10	0,10	0,10
Phenoxyethanol	0,40	0,4	0,40
Carbomer	0,10	0,10	0,10
Natriumpolyacrylate	0,20	0,20	0,20
Wasser	ad 100,0000		

Patentansprüche

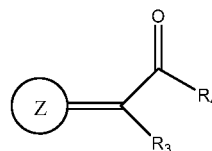
1. Verwendung eines oder mehrerer kosmetisch oder dermatologisch unbedenklicher Michael-Akzeptoren zur Verhinderung, Verminderung oder Prophylaxe der Tyrosinaseaktivität der menschlichen Haut und/oder der Aufhellung der letzteren.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Michael-Akzeptor oder die Michael-Akzeptoren folgende allgemeinen Formel



aufweisen, bei welcher

R₁ = H, -OH, -Me und -Cl substituiert an Z, -Me, -OH und -OEt bedeuten kann,

R₂ = -Phenyl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), - Alkyl, -Alkenyl, - Cycloalkyl, -zyklischer, aromatischer oder heteroaromatischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) verbunden mit R₃, - heteroaromatischer Rest, - zyklischer Rest verbunden mit R₄ bedeuten kann,



R₁ und R₂ = ein zyklischer Rest Z : bedeuten kann,

R₃ = -H, -Alkyl (linear oder verzweigt), -zyklischer, aromatischer oder heteroaromatischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) Rest verbunden mit R₂, -OH und -O-Glycosyl bedeuten kann,

R₄ = -H, -Alkyl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), - Cycloalkyl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), -Aryl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), -OH, -O⁻, -OR₅, -zyklischer Rest verbunden mit R₂, -NHR₅, - N(R₅)₂, bedeuten kann und

R_5 = -Alkyl (substituiert und unsubstituiert), -Alkenyl (substituiert und unsubstituiert), -Alkylaryl (substituiert und unsubstituiert), -Aryl (substituiert und unsubstituiert), substituiertes glycosyl, -NH-Aryl (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert), -zyklischer Heteroalkylrest, -zyklischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) verbunden mit R_2 , -zyklischer Rest (einfach oder mehrfach substituiert und unsubstituiert) verbunden mit R_3 bedeuten kann,

wobei die Michael-Akzeptoren sowohl als freie Base wie auch als kosmetisch und dermatologisch verwendbare Salze vorliegen können.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Michael-Akzeptor oder die Michael-Akzeptoren gewählt wird oder werden aus den nachstehenden Verbindungen und deren kosmetisch verträgliche Salzen:

Zinnamaldehyd (CAS-Nr.: 104-55-2),
 Allyl cinnamat (CAS-Nr.: 866-31-5),
 Vinyl cinnamat (CAS-Nr.: 3098-92-8),
 Ethyl cinnamat (CAS-Nr.: 103-36-6),
 (E)-1,3-bis(4-(tert-butyl)phenyl)prop-2-en-1-on (CAS-Nr.: 796988-73-3),
 (E)-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (CAS-Nr.: 102692-33-1),
 Benzyl cinnamat (CAS-Nr.: 103-41-3),
 2-(4-Methyl-1-cyclohexyliden)essigsäure (CAS-Nr.: 77842-3-0),
 Kaliumsorbat (CAS-Nr.: 24634-61-5),
 Isoamyl p-Methoxycinnamat (CAS-Nr.: 71617-10-2),
 trans-Ferulasäure (CAS-Nr.: 1135-24-6),
 (E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylsäure (CAS-Nr.: 331-39-5),
 (Z)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (CAS-Nr.: 70356-09-1),
 (E)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)but-3-en-2-on (CAS-Nr.: 1080-12-2),
 Benzyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 118-58-1),
 Benzyl benzoat (CAS-Nr.: 120-51-4),
 3,3,5-trimethylcyclohexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr. 118-56-9),
 Natrium Benzoat (CAS-Nr.: 532-32-1),
 Hexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 6259-76-3),
 Methyl 2,5-Dihydroxybenzoat (CAS-Nr.: 2150-46-1),
 2-Ethylhexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 118-60-5),
 2-ethylhexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr. 118-60-5),

- 3,3,5-trimethylcyclohexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 118-56-9),
Cyclohexyl 2-hydroxybenzoat (CAS-Nr.: 25485-88-5),
2-Hydroxy-4-methoxy Benzoessäure (CAS-Nr.: 2237-36-7),
(E)-3-(thiophen-2-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 1124-65-8),
5 (E)-3-(pyridin-4-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 5337-79-1),
(E)-3-(pyridin-3-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 19337-97-4),
(E)-3-(1H-indol-3-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 29953-71-7),
(E)-3-(furan-2-yl)acrylsäure (CAS-Nr.: 539-47-9),
5-Propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-on (CAS-Nr.: 2954-52-1),
10 (E)-N-(2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid (CAS.Nr.:
68573-24-0),
5-(1,2-Dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-on (CAS-Nr.: 50-81-7),
(E)-2-ethylhexyl 3-(4-methoxyphenyl)acrylat (CAS-Nr.: 5466-77-3),

15 4. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
der Michael-Akzeptor oder die Michael-Akzeptoren in kosmetischen oder dermatologi-
schen Zubereitungen, vorliegen, einer Gesamtmenge an Michael-Akzeptoren von
0,000001 Gew.-% bis 30 Gew.-% entsprechend, vorzugsweise 0,001 bis 15 Gew.-%,
insbesondere 0,01 bis 5,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitun-
20 gen.