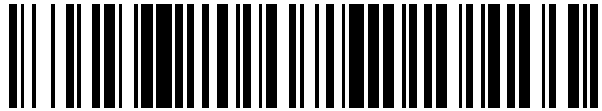


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 059**

51 Int. Cl.:

C07D 307/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2010 E 10742095 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2464636**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos**

30 Prioridad:

11.08.2009 EP 09167593

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.09.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT;
HEINRICH, JENS-DIETMAR y
FUNKE, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 546 059 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos.

Los 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos son importantes compuestos intermedios en la preparación de principios activos. También pueden producirse según diversos procedimientos conocidos.

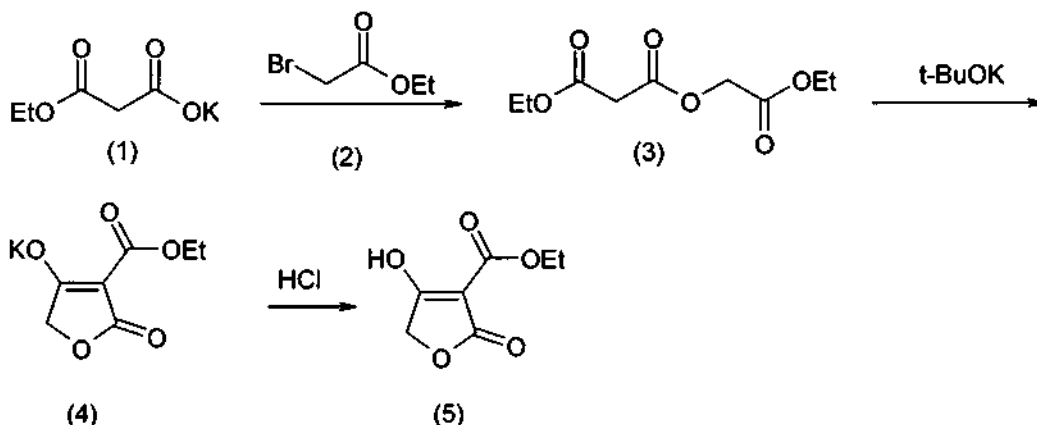
Por ejemplo, Athanasellis et al. (Synlett, 2002 (10), 1736 - 1738) describen una síntesis en varias etapas mediada por hidroxibenzotriazol de ácidos 3-metoxicarboniltetrónicos, es decir, 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos, con uso de α -hidroxiácidos O-protegidos y un éster de ácido malónico con ciclación posterior en presencia de hidruro de sodio. Con la reacción se origina hidrógeno elemental.

Mitsos et al. (Journal of Heterocyclic Chemistry, 39 (6), 1201 - 1205) describen igualmente la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos. Mediante una reacción de condensación mediada por N,N'-diciclohexilcarbodiimida de α -hidroxiácidos O-protegidos con N-hidroxisuccinimida se produce en primer lugar el éster N-succinimidílico de un α -acetoxiácido, que entonces reacciona con un anión del éster dialquílico del ácido malónico, que se generó mediante reacción del éster del ácido malónico e hidruro de sodio en benceno libre de agua. Con la reacción se origina hidrógeno elemental. La mezcla de reacción se regenera en condiciones acuosas y mediante acidificación se obtiene el producto deseado.

Los procedimientos descritos por Athanasellis y Mitsos tienen la desventaja de que no pueden ser implantados a escala industrial de forma rentable. Los productos químicos usados son caros y los procedimientos son complejos, porque incluyen muchas etapas de procedimiento y al mismo tiempo emplean hidruro de sodio. El manejo de hidruro de sodio no es generalmente deseable, ya que es fácilmente inflamable y se debe trabajar en ausencia de agua. También debe separarse del sistema de reacción el hidrógeno elemental que se genera durante la reacción, lo que condiciona más etapas de procedimiento y medidas de seguridad especiales.

Un procedimiento para la preparación de 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-furan-2(5H)-ona, la forma de enol del 3-etoxilato de 2,4-dioxotetrahidrofurano, que prescinde del uso de hidruro de sodio está descrito en Campbell et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1985, 1567 - 1576) (esquema 1).

Esquema 1:



En el presente documento se parte, sin embargo, de la sal monopotásica del éster del ácido malónico (1), que en una primera etapa se hace reaccionar con éster etílico del ácido bromoacético (2) en etanol en ebullición para dar malonato de etoxicarbonilmetiletilo (3), que entonces reacciona adicionalmente con *tert*-butóxido potásico en *tert*-butanol para dar la sal potásica de la 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-furan-2(5H)-ona (4). Mediante adición de ácido clorhídrico en etanol se obtiene 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-furan-2(5H)-ona (5). Igualmente, el procedimiento no es adecuado para una aplicación a escala industrial rentable, ya que también en este caso son caros los productos químicos usados y el procedimiento prevé muchas etapas de procedimiento.

Lo mismo vale para el procedimiento descrito en el documento WO 2009/036899 para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos. En este caso se parte también de la sal monopotásica del éster etílico del ácido malónico en un proceso en varias etapas y mediante reacción de acilación y posterior cierre del anillo se obtiene la sal de la 3-alcoxicarbonil-4-hidroxi-furan-2(5H)-ona. Si bien los productos químicos usados son menos caros que los usados en el procedimiento de Campbell et al, en cambio el número de etapas de procedimiento es igual de alto, lo que dificulta o hace no rentable, respectivamente, la aplicación a escala industrial.

Un procedimiento para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilato de etilo, que resulta con menos etapas de procedimiento que los procedimientos citados anteriormente, pero que no se puede implantar a escala industrial, fue descrito por Benary (Benary, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (1911), 44, 1759 - 1765). En este procedimiento se hace reaccionar en una reacción redox el éster dimetílico del ácido malónico empleado, junto con sodio en éter dietílico absoluto, es decir, libre de agua, con liberación de hidrógeno elemental, para dar el compuesto de sodio correspondiente. Con enfriamiento en hielo se añade entonces cloruro de ácido cloroacético, que está disuelto en éter dietílico. La mezcla de reacción se deja entonces reposar 24 horas. Junto a la liberación de hidrógeno elemental el empleo de sodio en un disolvente libre de agua tampoco es ventajoso para una aplicación a escala industrial, porque es laborioso y es caro.

Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos o de los tautómeros de enol correspondientes se plantea el objetivo de cómo se pueden producir éstos sencillamente y con coste asequible, de modo que el procedimiento pueda usarse en la producción a escala industrial de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos. Por procedimientos con coste asequible se entienden aquellos procedimientos que se pueden llevar a cabo sin grandes esfuerzos financieros, porque las materias primas, por ejemplo, tienen un coste asequible y/o son no peligrosas, el procedimiento resulta en pocas etapas, incluso se puede llevar a cabo como una reacción en un sólo reactor, respectivamente, y/o se obtiene el 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilato deseado con un rendimiento y pureza suficientemente altos.

Se encontró ahora un procedimiento para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos, que evita las desventajas anteriormente citadas y que se puede llevar a cabo de manera sencilla y con coste asequible, en especial porque el procedimiento encontrado se puede llevar a cabo en una reacción en un solo recipiente y porque resulta sin productos químicos caros y/o peligrosos.

Es objeto de la invención por lo tanto el procedimiento descrito más adelante para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos de fórmula (I)

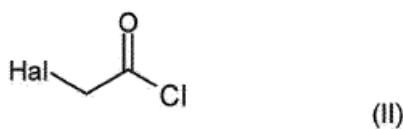


en la que R¹ representa los grupos químicos definidos más adelante.

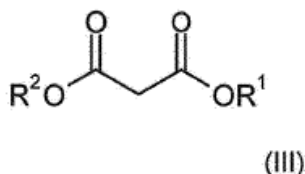
Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse en diversas formas tautoméricas debido a la tautomería ceto-enólica. En el marco de la presente invención están comprendidos – independientemente de la forma de representación del compuesto de fórmula general (I) – todas las estructuras tautoméricas de fórmula general (I), especialmente aquellas de fórmula (I').

El procedimiento según la invención para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos de fórmula (I) comprende las siguientes etapas

(i) reacción de un compuesto de cloruro de haloacetilo de fórmula (II)



en la que Hal representa bromo, cloro o yodo, preferentemente representa bromo o cloro, de modo especialmente preferido cloro, con un éster del ácido malónico de fórmula (III)



en la que

R¹ y R² representan alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, haloarilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉, arilalquilo

C₇₋₁₉, representando R¹ y R² los mismos grupos químicos, o representa un alcoialquilo de fórmula -[A-O]_m-B, en la que A es alcanodiilo C₂₋₄ (alquileo), B es alquilo C₁₋₆ y m es 1 o 2; preferentemente R¹ y R² representan metilo, etilo, isopropilo, propilo, bencilo o 2-metoxietilo, de modo especialmente preferido representan metilo o etilo,

5 en presencia de metóxido sódico (como base) y, opcionalmente, en presencia de un disolvente;

(ii) adición de una cantidad suficiente de agua a la mezcla de reacción; y

(iii) separación del 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilato deseado.

10 Bases adecuadas son todas las bases que pueden desprotonar el éster del ácido malónico de fórmula (III). Bases especialmente adecuadas son las bases de alcoxilato y tienen la fórmula general X(OR³)_y, en la que X representa un catión de metal alcalino (por ejemplo Na⁺ o K⁺) o representa un catión de metal alcalinotérreo (por ejemplo, Mg²⁺), y R³ representa alquilo C₁₋₁₂, preferentemente metilo y etilo, y representa 1, cuando X representa un catión de metal alcalino, e y representa 2 cuando X representa un catión de metal alcalinotérreo. Bases adecuadas son, por ejemplo, *tert*-butóxido potásico y metóxido sódico, empleándose metóxido sódico por motivos económicos y según la invención.

15 Por suficiente cantidad de agua se entiende la cantidad de agua que es suficiente para obtener el 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilato de fórmula (I) deseado y para separar este compuesto de la mezcla de reacción. Preferentemente la relación de cloruro de haloacetilo de fórmula (II) con respecto a agua se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:100, en especial de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:50, especialmente, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:30. Relaciones mayores son posibles, pero no económicamente viables.

20 En la etapa (i) según la invención preferentemente se calienta el éster del ácido malónico de fórmula (III) o bien sin disolvente, es decir, el producto puro, o en un disolvente adecuado. Después se añade la base disuelta, en su caso en un disolvente adecuado en una base (por ejemplo metóxido sódico en metanol), destilándose preferentemente el compuesto resultante H_y(OR³)_y y/o el disolvente (por ejemplo metanol) al mismo tiempo. La adición de la base tiene lugar usualmente a temperaturas altas, preferentemente a una temperatura interna en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 250 °C, en especial en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C. Temperaturas internas en el intervalo de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 150 °C son especialmente preferidas. La adición y/o la reacción del compuesto de fórmula (II) con la sal del éster del ácido malónico que resultó tiene lugar preferentemente a temperaturas internas en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C, en especial en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C.

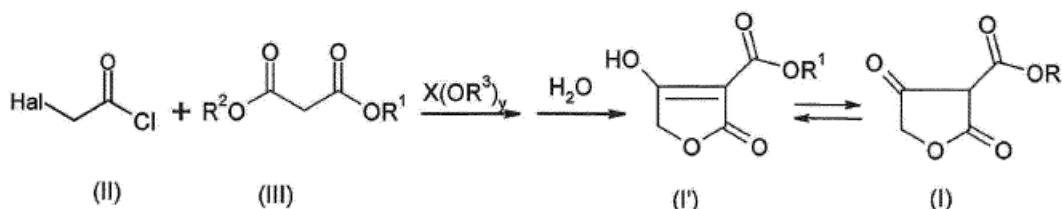
La separación del 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilato deseado de fórmula general (I) de la mezcla de reacción puede tener lugar como se prefiera. Se prefieren la filtración y/o separación de fases.

El cloruro de 2-haloacetilo de fórmula (II) y el éster del ácido de fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden producirse según un procedimiento conocido.

35 Ésteres del ácido malónico de fórmula (III) preferidos son aquellos en los que R¹ y/o R² son metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, alilo, bencilo, alcoialquilo o haloalquilo C₁₋₁₂, en especial significa metilo, etilo, n-propilo o butilo.

El procedimiento según la invención puede explicarse mediante los siguientes esquemas de reacción.

Esquema 2:



40 en el que Hal, R¹, R², X, R³ e y tienen los significados anteriormente citados y se emplea como base X(OR³)_y metóxido sódico.

45 La reacción del éster del ácido malónico de fórmula (III) con una base y a continuación con cloruro de 2-haloacetilo de fórmula (II) puede tener lugar en presencia de un disolvente o en sustancia. Preferentemente se lleva a cabo la reacción en un disolvente. Los disolventes se emplean preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción durante todo el procedimiento permanece bien agitable. Como disolvente para llevar a cabo el procedimiento según la invención pueden usarse todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. Por disolvente según la invención se entienden también mezclas de disolventes puros.

Disolventes adecuados según la invención son en especial éter (por ejemplo éter etilpropílico, éter metilterc-butílico, éter *n*-butílico, anisol, fenetol, éter metilciclohexílico, éter dimetílico, éter dietílico, dimetil-glicol, éter difenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-*n*-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, etilenglicoldimetiléter, éter etilisopropílico, dietilenglicoldimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, y poliéteres de óxidos de etileno y/o propileno); compuestos como el tetrahidrotiofenóxido y dimetilsulfóxido, tetra-metilensulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmethylsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiloetil-, etilopropil-, etiloisobutil- y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, alifáticos cíclicos o aromáticos (por ejemplo pentano, hexano, heptano, octano, nonano como las así llamadas "White Spirits" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de gasolina dentro del intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, xileno); ésteres (por ejemplo metil-, etil-, butil-, isobutilacetato, dimetil-, dibutil- o etilencarboxilato, propilencarboxilato); amidas (por ejemplo hexametilfosforamida, formamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metil-formamida, *N,N*-dimetil-formamida, *N,N*-dipropilformamida, *N,N*-dibutil-formamida, *N*-metil-pirrolidina, *N*-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, *N*-formil-piperidina, *N,N'*-1,4-diformilpiperazina) o mezclas de las mismas.

Para la reacción según la invención se usan como disolventes preferentemente hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, en especial xileno, diisopropilbenceno y diclorobenceno.

Como disolventes según la invención, que se pueden separar por destilación de la mezcla de reacción en las condiciones de reacción de la etapa (i), preferentemente son alcoholes como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol (es decir, *n*-butanol, *terc*-butanol, 2-butanol) y 2-(2-etoxietoxi)etanol. La elección del disolvente depende de la base usada. Si se usa un alcóxido como base entonces se emplea el alcohol correspondiente como disolvente.

El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo de manera general a vacío, a presión normal o a una presión más elevada que la atmosférica.

Las temperaturas usadas pueden variar dependiendo del material de partida. El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 250 °C, preferentemente a temperaturas internas en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 180 °C. Se prefiere llevar a cabo el procedimiento a presión normal y a temperaturas internas en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C. La reacción con la base puede tener lugar a temperaturas internas más altas, en especial en el intervalo de aproximadamente 50 °C a 250 °C, y la transformación con cloruro de haloacetilo de fórmula (II) puede tener lugar a temperaturas internas comparativamente menores, en especial a temperaturas internas en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C.

La relación de éster del ácido malónico de fórmula (III) usado a base usada puede variar. Debe evitarse, sin embargo, un exceso notable de base, ya que tal exceso reduce el rendimiento de la reacción, ya que la base reacciona con el cloruro de haloacetilo de fórmula (II). Preferentemente la relación de éster del ácido malónico de fórmula (III) a base usada está en el intervalo de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:1,5, en especial de aproximadamente 1:0,9 a aproximadamente 1:1,2, especialmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,1.

La relación del cloruro de haloacetilo de fórmula (II) empleado a éster del ácido malónico de fórmula (III) usado puede variar. Un exceso notable no es crítico para la reacción, sin embargo, no es económico. Preferentemente la relación de cloruro de haloacetilo de fórmula (II) empleado a éster del ácido malónico de fórmula (III) usado está en el intervalo de aproximadamente 1:1,8 a aproximadamente 1:2,5, en especial en el intervalo de aproximadamente 1:1,9 a aproximadamente 1:2,2, especialmente en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,1.

El término "alquilo" individualmente o en combinación con otros términos, como por ejemplo, arilalquilo se refiere a cadenas hidrocarbonadas saturadas lineales o ramificadas con hasta 12 átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁₋₁₂, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₆, especialmente preferidas con hasta 4 átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₄. Ejemplos de dichos radicales alquilo son metilo, etilo, *n*- o iso-propilo, *n*-, iso-, sec- o *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo y *n*-dodecilo. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente adecuado.

El término "arilo" - individualmente o en combinación con otros términos - se refiere grupos aromáticos cíclicos condensados o no condensados, que presentan de 5 a 18 átomos de carbono. Los radicales arilo preferidos presentan de 6 a 14 átomos de carbono (por ejemplo fenilo, naftilo). Entre los radicales arilo el fenilo es especialmente preferido.

El término "arilalquilo" significa una combinación de restos "arilo" y "alquilo" definidos según la invención, uniéndose los radicales arilalquilo de manera general por los grupos alquilo. Ejemplos de ello son bencilo, feniletilo o α -metilbencilo. Entre los radicales arilalquilo se prefiere el bencilo.

El término "alquilarilo" significa igualmente una combinación de restos "arilo" y "alquilo", definidos según la invención,

uniéndose generalmente los radicales alquilarilo por los grupos arilo, como por ejemplo toliolo.

El término "alcanodiilo" o "alquileno" se refiere a radicales alquilo definidos como se señaló anteriormente, que, sin embargo disponen de una valencia libre, es decir, disponen de 2 sitios de unión. Ejemplos de dichos alcanodiilos son radicales metilo, etilo, propilo y ciclopropileno.

- 5 "Halógeno" o "Hal" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente significa cloro o bromo.

La presente invención se explica en detalle mediante los ejemplos siguientes, sin limitar con ello la invención a los mismos.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

- 10 Se calientan 200 g de éster dimetilico del ácido malónico (1,5 mol) en 0,98 kg de xileno hasta 90 °C. En el plazo de una hora se dosifican 272 g (1,5 mol) de metóxido sódico en metanol. El metanol liberado se separa por destilación. La temperatura de la camisa se calienta hasta 110 °C (temperatura interna de 100 °C). Tras enfriar hasta 25 °C se añaden gota a gota 284 g de cloruro de ácido cloroacético (al 30 %) en xileno con refrigeración en flujo a contracorriente (temperatura interna de 25 °C). Después de 3 horas de agitación a 25 °C se añaden gota a gota 567 g de agua. A continuación se agita otras 3 horas a temperatura ambiente, es decir, aproximadamente a 20 °C.
- 15 Entonces se separa la fase orgánica y la fase acuosa se concentra hasta sequedad. Se obtienen 177 g de 2,4-dioxotetrahidrofurán-3-carboxilato de metilo lo que corresponde a un rendimiento del 74,8 % (al 50,6 %, 44,1 % cloruro de sodio).
RMN de ¹H (D₂O, 298K) δ: 3,73 (s, 3H), 4,42 (s, 2H).

20 Ejemplo 2

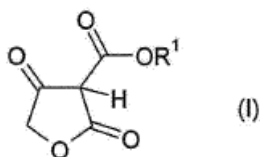
- Se calientan 143 g de éster dimetilico del ácido malónico (1,05 mol) en 0,77 kg de xileno hasta 100 °C. En el plazo de dos horas se dosifican 180 g (1,00 mol) de metóxido sódico en metanol. El metanol liberado se separa por destilación. La temperatura de la camisa se calienta hasta 140 °C (temperatura interna 125 °C). Tras enfriar hasta 15 °C se añaden gota a gota 57,6 g de cloruro de ácido cloroacético con refrigeración en flujo a contracorriente (temperatura interna 15 °C).
- 25 Tras 3 horas de agitación a 25 °C se añaden gota a gota 18 g de agua. A continuación se agita durante 4 horas a 40 °C, se filtra y el residuo se seca a vacío a 40 °C. Se obtienen 104 g de 2,4-dioxotetrahidrofurán-3-carboxilato de metilo lo que corresponde a un rendimiento del 74,2 % (como mezcla al 56,9 % con NaCl).

Ejemplo 3

- 30 Se calientan 50 g de éster dietílico del ácido malónico (0,31 mol) en 300 ml de xileno a 110 °C. En la siguiente 1 h se dosifican con ello 56 g (0,3 mol) de metóxido sódico en metanol. El metanol liberado se separa por destilación. La temperatura de la camisa se calienta a hasta 140 °C (temperatura interna 125 °C). Tras enfriar hasta 15 °C se añaden gota a gota 17,6 g de cloruro de ácido cloroacético con refrigeración en flujo a contracorriente (temperatura interna 15 °C).
- 35 Tras 3 horas de agitación a 25 °C se añaden gota a gota 100 g de agua. A continuación se agita durante 4 h a 40 °C, se filtra y el resto se seca a vacío a 40 °C. Se obtienen 42,6 g de mezcla de 2,4-dioxotetrahidrofurán-3-carboxilato de metilo y 2,4-dioxotetrahidrofurán-3-carboxilato de etilo que corresponde a un rendimiento del 73 % (como mezcla al 46 % con NaCl).
RMN de ¹H (D₂O, 298K) para el éster etílico δ: 1,28 (t, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,42 (s, 2H).

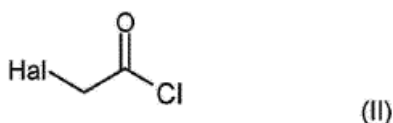
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilatos de fórmula (I)



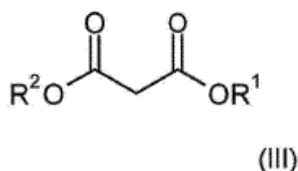
que comprende las siguientes etapas

5 (i) reacción de un compuesto de cloruro de haloacetilo de fórmula (II)



en la que Hal representa bromo, cloro o yodo;

con un éster del ácido malónico de fórmula (III)



10 en la que

R¹ y R² representan alquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, haloarilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉, arilalquilo C₇₋₁₉, donde R¹ y R² representan los mismos grupos químicos

o representan un alcóxialquilo de fórmula -[A-O]_m-B, en la que

15 A representa alcanodiilo C₂₋₄,
B representa alquilo C₁₋₆ y
m representa 1 o 2;

en presencia de metóxido sódico y, opcionalmente, en presencia de un disolvente;

(ii) adición de una cantidad suficiente de agua a la mezcla de reacción; y

(iii) separación del 2,4-dioxotetrahidrofurano-3-carboxilato deseado.

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² representan respectivamente, independientemente entre sí, metilo, etilo, isopropilo, propilo y bencilo.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, estando la relación de éster del ácido malónico de fórmula (III) con respecto a la base usada en el intervalo de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:1,5.

25 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, estando la relación entre cloruro de haloacetilo y agua en el intervalo de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:100.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la etapa (i) se añade la base al compuesto (III) a una temperatura interna en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 250 °C.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la etapa (i) se añade el compuesto (II) a una temperatura interna en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C.