

Οι συνθήκες ανάρρησής του γύρω στα 1344 πΧ φαίνεται ότι ήταν ανώμαλες αν και ήταν γιος του Τουνταλίγιας και είχε συνοδεύσει τον πατέρα του σε μερικές εκστρατείες.

Ο αγώνας για εσωτερική σταθεροποίηση στις χώρες του Χάττι λέγεται ότι κράτησε 20 χρόνια. Ο Σουπιλουλιούμας ήταν πιθανόν αυτός που χάραξε τη γραμμή του μεγάλου προστατευτικού τείχους στη νότια πλευρά της πόλης της Χαττούσας και των άλλων οχυρωματικών έργων της πρωτεύουσας. Μια πρώτη επιδρομή στη Συρία μέσω των ορεινών διαβάσεων του Ταύρου αποκρούστηκε με μεγάλες απώλειες, ο Τουσράττα, βασιλιάς των Μιτάννι, κατόρθωσε να στείλει ένα μέρος της λείας στον σύμμαχο βασιλιά της Αιγύπτου. Η επόμενη επίθεση ήταν προσεκτικότερα προετοιμασμένη. Ίσως είχε διαπιστωθεί ότι οι κύριες αμυντικές δυνάμεις του Μιτάννι βρίσκονταν στη βόρεια Συρία.

Εν πάση περιπτώσει, το νέο σχέδιο ήταν να διασχίσουν τον Ευφράτη στη Μαλάτσα και να προσβάλουν το βασίλειο του Μιτάννι από πίσω. Η διαδρομή ήταν επικίνδυνη λόγω των άγριων φυλών που ζούσαν στα βόρεια βουνά, και ήταν απαραίτητη μια προκαταρκτική εκστρατεία προκειμένου αυτές να υποταγούν. Μια συνθήκη συνήφθη με ένα κάπως νεφελώδες βασίλειο που αποκαλείται εναλλακτικά Αζι ή Χαγιάσα, και επισφραγίστηκε με τον γάμο της κόρης του βασιλιά με τον αρχηγό. Έτσι εξασφαλίστηκε το αριστερό πλευρό. Αφού διέσχισε τον Ευφράτη, ο Σουπιλουλιούμας ανακατέλαβε χωρίς δυσκολία τη χαμένη επαρχία της Ισούβα και έφτασε ξαφνικά στην πρωτεύουσα του Μιτάννι, τη Βασσουκκάνι, την οποία κατέλαβε και λεηλάτησε. Ο μιτάννιος βασιλιάς φαίνεται ότι δεν πρόβαλε αντίσταση και απέφυγε τη μάχη. Ο Σουπιλουλιούμας ξαναδιέσχισε τον Ευφράτη και μπήκε στη Συρία, όπου οι ντόπιοι ηγεμονίσκοι έχοντας χάσει την υποστήριξη του Μιτάννι, έσπευσαν να δηλώσουν υποταγή. Δεν είχε πρόθεση να προκαλέσει εχθρότητα με την Αίγυπτο και πιθανώς θα του αρκούσε να κάνει τον Ορόντη σύνορό του, όμως ο βασιλιάς του Καντές (ένα προκεχωρημένο φυλάκιο αιγυπτιακής επιρροής) βγήκε στη μάχη και συνετρίβη από τα χιττιτικά άρματα. Ο χιττιτικός στρατός διείσδυσε προς Νότο μέχρι την Αμπίνα κοντά στη Δαμασκό και ο Σουπιλουλιούμας ισχυρίζεται ότι έκανε τον Λίβανο σύνορό του.

Σαν αποτέλεσμα αυτής της λαμπρής εκστρατείας, η οποία πρέπει να χρονολογείται γύρω στο 1340 πΧ, το Χαλάπ (Χαλέπι) και η Αλαλάχ (Ατσάνα) έγιναν χιττιτικά. Οι σωζόμενες συνθήκες με τους βασιλείς του Νουχασσί (κεντρική Συρία) και του Αμουρρού, το οποίο περιελάμβανε την περιοχή του Λιβάνου και μεγάλο τμήμα της παράκτιας ζώνης, ίσως συνήφθησαν τότε. Όμως το Καρχεμίς, το οποίο έλεγχε την κύρια διάβαση του Ευφράτη και η περιοχή που ήταν γνωστή στους Χετταίους σαν Αστάτα, που εκτεινόταν κατά μήκος του Ευφράτη από το Καρχεμίς μέχρι το στόμιο του Χαμπούρ, παρέμεναν εχθρικά και μπορούσαν ακόμη να περιμένουν υποστήριξη από τις ανίκητες, αν και ανυπόληπτες δυνάμεις του Τουσράττα.

Στο σημείο αυτό ο Σουπιλουλιούμας ανακλήθηκε στην πρωτεύουσά του εξαιτίας πιεστικών προβλημάτων που υπήρχαν στη χώρα του. Η διοίκηση της Συρίας, καθήκον που είχε αναθέσει στον γιό του Τελίπινους, τον "ιερέα", δεν μπορούσε να θεωρηθεί εύκολη υπόθεση.

Γύρω στα 1328 πΧ ο Σουπιλουλιούμας, επέστρεψε για να ολοκληρώσει το έργο του. Χρειάστηκε μόνο μια οκταήμερη πολιορκία για να καταλάβει το μεγάλο φρούριο του Καρχεμίς και η Συρία από τον Ευφράτη μέχρι τη θάλασσα έγινε χιττιτική κτήση. Ο Τελίπινους εγκαταστάθηκε ως βασιλιάς του Χαλεπιού και ένα άλλος από τους γιούς του βασιλιά, ο Πιγιάσιλις, ως βασιλιάς του Καρχεμίς.

Λίγο αργότερα, ο γιος του δολοφονημένου Τουςράτα από το Μιτάννι, που μόλις κατάφερε να σώσει τη ζωή του, παρουσιάστηκε σαν ικέτης μπροστά στον Σουπιλουλιούμας. Αυτή ήταν μια ευκαιρία να δημιουργήσει ένα μικρό ενδιάμεσο κράτος κατά της αυξανόμενης απειλής της Ασσυρίας, αυτή την ευκαιρία ο οξυδερκής χετταίος βασιλιάς δεν άργησε να την αρπάξει. Ο νεαρός ανατέθηκε στον Πιγιάσιλις, βασιλιά του Καρχεμίς, και μαζί προήλασαν διαβαίνοντας τον Ευφράτη με ισχυρές δυνάμεις και ξαναμπήκαν στη Βασσουκκάνι, την πρωτεύουσα του Μιτάννι. Ένα νέο υποτελές βασίλειο του Μιτάννι δημιουργήθηκε, όμως στο τέλος αποδείχτηκε πολύ ασθενές για να αντισταθεί στην προέλαση των Ασσυρίων, που λίγο μετά τον θάνατο του Σουπιλουλιούμας κατόρθωσαν να αποκτήσουν τον έλεγχο του μιταννικού βασιλείου, και έτσι ήρθαν αντιμέτωποι με τους Χετταίους στον Ευφράτη.

Παρ' όλα αυτά, ο χιττιτικός έλεγχος στη Συρία ποτέ ξανά δεν διαταράχτηκε σημαντικά.

Λίγο αργότερα πέθανε από λοιμό.