

Ανέλαβε τον θρόνο νεαρός και άπειρος μετά τον θάνατο του πατέρα του από λοιμό. Οι ηγεμόνες του Χαλεπιού και του Καρχεμίς παρέμειναν νομιμόφρονες και οι προκλήσεις ήρθαν κυρίως από τις δυτικές επαρχίες της αυτοκρατορίας. Το ισχυρό βασίλειο της Αρζάβα με τους δορυφόρους του Μίρα, Κουβαλίγια, Χαπάλλα και τη Χώρα του Ποταμού Σέχα, επαναστάτησε.

Ο νεαρός βασιλιάς με μια μεγάλη εκστρατεία που κράτησε 2 χρόνια, και της οποίας έχουμε μια πολύ διεξοδική περιγραφή, η Αρζάβα συνετρίβη πλήρως, ο βασιλιάς της σκοτώθηκε και οι χετταίοι απεσταλμένοι εγκαταστάθηκαν ως ηγεμόνες των ξεχωριστών βασιλείων. Η διευθέτηση κράτησε όσο ζούσε ο Μούρσιλις.

Ο Μούρσιλις καταγράφει εκστρατείες εναντίον των φυλών Κάσκα για τα έτη 1,2,5,6,7,9,13,24,25,26 της βασιλείας του. Οι εκστρατείες φαίνεται ότι υπήρξαν επιτυχείς, εντούτοις όμως δεν υπήρξε οριστικό αποτέλεσμα. Οι φυλές ήταν πάντοτε έτοιμες να εξεγερθούν με την παραμικρή ένδειξη αδυναμίας.

Πιο ανατολικά το βασίλειο του Αζι-Χαγιάσα προκάλεσε αναταραχή κατά το 7ο έτος της βασιλείας και έπρεπε να ξανακατακτηθεί εξ ολοκλήρου. Αυτή η εκστρατεία είχε αρχικά ανατεθεί σε έναν από τους στρατηγούς του βασιλιά, ενώ ο ίδιος ήταν αναγκασμένος να παρευρίσκεται στα θρησκευτικά του καθήκοντα στο Κουμμάνι (τα κλασικά Κόμανα).

Στο μεταξύ ακόμη και η Συρία επαναστάτησε απ' ό,τι φαίνεται με την υποκίνηση της Αιγύπτου, η οποία άρχιζε να δραστηριοποιείται ξανά υπό την ηγεσία του Χαρεμχάμπ. Ο βασιλιάς του Καρχεμίς, ο πρώην Παγιάσσιλις, τώρα με το όνομα Σαρ-Κουσούκ, που έλεγχε αποτελεσματικά την επικράτειά του επί περίπου 10 χρόνια, έτυχε να συναντήσει τον αδελφό του στο Κουμμάνι για τη γιορτή, και ενώ βρισκόταν εκεί αρρώστησε και πέθανε. Κατά τη διάρκεια της απουσίας του βασιλιά του, το Καρχεμίς φαίνεται ότι απειλήθηκε από έναν ασσυριακό στρατό. Η προσωπική παρέμβαση του βασιλιά ήταν επιβεβλημένη, και κατά το ένατο έτος της βασιλείας του κατέβηκε στη Συρία. Και μόνο η παρουσία του αυτοκρατορικού στρατού φαίνεται να ήταν αρκετή για να αναγκάσει τους σύριους ηγεμόνες να υποταχθούν. Ο γιος του Σαρ-Κουσούκ εγκαταστάθηκε κανονικά ως βασιλιάς του Καρχεμίς και το ίδιο έτος ο Μούρσιλις μπόρεσε να προχωρήσει προς Βορρά για να ολοκληρώσει τις επιχειρήσεις κατά του Αζι-Χαγιάσα.