Corrado IV, successo a Federico II, attraversò con la flotta del regno di Sicilia l'Adriatico da Porto Latisana a Siponto e prese possesso di quello stato; ma morì prestissimo (1254). Re Manfredi non soltanto abbandonò il crudele Ezzelino alle vendette dei suoi nemici (e Venezia fu lieta di prendere parte alla Crociata e di contribuire alla fine del tiranno), ma trattò con la Repubblica, accordandosi con lei nel 1257 e concedendole i soliti privilegi commerciali nel regno. L'ordinamento di questo, la lotta accanita con i papi e forse il timore di porsi in conflitto con le repubbliche italiane impedirono a Manfredi di allestire una cospicua marina da guerra, sebbene sia da ritenersi che ciò fosse nei suoi intendimenti, in quanto che egli fece costruire, non molto lungi dall'antico porto di Siponto ormai inservibile, quello di Manfredonia.

Il cadere degli Hohenstaufen sui campi di Benevento e di Tagliacozzo, l'affermarsi del dominio angioino nel Mezzogiorno d'Italia non rialzarono le sorti della marineria nel regno di Puglia e di Sicilia, così che Venezia nulla ebbe a temere per la sua egemonia sull'Adriatico.

Ma un altro avvenimento, già consumatosi durante il regno di Manfredi, attraeva tutta l'attenzione della politica di Venezia ed era la restaurazione dell'impero greco, avvenuta con Michele Paleologo nel 1261; era l'accordo di Ninfeo fra detto principe ed i Genovesi. Tale accordo consentiva a costoro di sostituirsi ai Veneziani nella po-