Il complesso attuale fu iniziato nel 1246 da 2 frati domenicani e completato nel 1360, con il campanile e la sagrestia, opera di Fra' Jacopo Talenti da Nipozzano. La facciata, una delle più belle e antiche di Firenze, fu iniziata nel '300 e ripresa attorno al 1450 da Leon Battista Alberti.

In questo capolavoro rinascimentale, l'Alberti si è richiamato ad elementi presenti nelle antiche chiese romaniche fiorentine, come il rivestimento marmoreo bicolore e le arcate cieche.

L'interno è a croce latina, diviso in tre navate da pilastri sostenenti archi e volte ogivali a crociera. I due strumenti astronomici alle estremità della facciata sono stati aggiunti nel 1572 dall'astronomo di Cosimo I de' Medici. Sono presenti numerose opere d'arte. Nella terza campata della navata sinistra, Trinità, Maria e Committenti, celebre affresco di Masaccio databile intorno al 1427; un crocifisso del Brunelleschi nella cappella Gondi, il crocefisso su tavola opera giovanile di Giotto; sulle pareti dell'abside, un ciclo di affreschi di Domenico Ghirlandaio realizzati dall'artista fra il 1485 ed il 1490 con l'aiuto del giovane Michelangelo.Gli affreschi della cappella di Filippo Strozzi, con i Santi e scene dal Vecchio Testamento, sono di Filippino Lippi, mentre quelli nella cappella della famiglia Strozzi sono di Nardo di Cione.

Dal portale a sinistra della facciata, si accede ai Chiostri di Santa Maria Novella. Il trecentesco Chiostro Verde accoglie affreschi di Paolo Uccello.

Sul lato settentrionale del chiostro si apre il Cappellone degli Spagnoli, antica sala capitolare del convento costruita da Jacopo Talenti dopo il 1350.La sala interna fu affrescata da Andrea di Buonaiuto fra il 1367 ed il 1369. Dietro il cappellone degli Spagnoli si trova il Chiostrino dei Morti con affreschi del trecento.