Игра начинается с небольшой предыстории. Когда-то давно, тёмный владыка Мундус решил захватить мир людей. Однако тогда его остановил Спарда — его правая рука, один из предводителей армии демонов. Он заточил Мундуса в мире демонов, защитив этим людей. С тех пор его знают как легендарного тёмного рыцаря Спарду.

Действие игры разворачивается в вымышленном мире (время не указывается). Главный герой игры — Данте: наполовину человек, наполовину демон, сын Спарды, владелец собственного агентства, специализирующегося на истреблении демонов. События игры начинаются с того, что в его офис врывается некая женщина, зовущая себя Триш. Она рассказывает Данте про то, что Мундус, которого Спарда некогда победил, смог выбраться из заточения и находится на острове Маллет.

Данте и Триш отправляются на остров. При обследовании замка на него нападают демоны, посланные Мундусом. Чуть дальше он сталкивается с Фантомом — гигантским пауком, одним из генералов Мундуса, а также с Грифоном — гигантской демонической птицей, приближённым Мундуса. Данте побеждает демонов и продвигается дальше. После скитаний по замку Данте вновь сталкивается с серьёзным противником. На сей раз это некий Нело Анджело — демон-рыцарь, который ведет себя не так, как большинство демонов. Однако, увидев у Данте амулет, он отступает.

Перед тем, как отправиться на корабле в глубь острова, Данте вновь сражается с Нело Анджело. На сей раз демон оказывается побежден. Данте переправляется на корабле, где на него опять нападает Грифон. Данте убивает демона и на сей раз окончательно. После очередной череды блужданий Данте в последний раз сталкивается с Нело Анджело. Теперь, когда враг окончательно повержен, Данте узнает правду — это Вергилий, его брат-близнец, который был порабощён Мундусом. Данте забирает его часть амулета. Слившись воедино, амулеты трансформируют меч Данте в более грозное оружие. В это же время Мундус велит Триш убить Данте.

Данте продолжает свой поход против Мундуса. Он продвигается ещё дальше, встречая всё более сильных демонов. В конце концов он сталкивается с био-оружием Мундуса. Данте удаётся его уничтожить, однако он тут же получает удар в спину от Триш. Она раскрывает Данте свои планы. Как бы то ни было, это не мешает Данте спасти её от упавшей опоры пещеры. Однако он предупреждает, что убьет её, если она ещё раз попадётся ему на глаза.

Пройдя до конца, Данте попадает в главный зал, где находится Мундус. Он взял Триш в «заложники», чтобы наверняка убить Данте. Однако перед самым последним ударом Триш спасает Данте ценой своей жизни. Мундус принимает свой боевой облик. Происходит решающая битва между Данте и Мундусом. Последний терпит поражение. Данте возвращается к Триш, но она по прежнему находится без чувств. Ему ничего не остается, кроме как бежать из замка, который начинает рушиться. Однако почти выбравшись из замка, Данте падает в развалины. Внутри он сражается с выжившим Мундусом. Почти под конец битвы появляется живая Триш, которая передаёт Данте свою силу. С её помощью Данте окончательно побеждает Мундуса.

Замок почти разрушен. Данте и Триш используют самолёт из ангара, чтобы спастись. Вернувшись назад, Триш становится напарницей Данте.